

SISTEMA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL CARDIACA
COMO INDICADOR DEL BALANCE DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
Y SU CORRELACIÓN CON DATOS TOMOGRÁFICOS EN PACIENTES CON
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.

CARLOS ANDRES NIÑO NIÑO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD FÍSICO MECÁNICAS, ESCUELA DE INGENIERIA
ELECTRONICA ELECTRICA Y TELECOMUNICACIONES
MAESTRÍA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA
BUCARAMANGA
2011

SISTEMA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL CARDIACA
COMO INDICADOR DEL BALANCE DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
Y SU CORRELACION CON DATOS TOMOGRAFICOS EN PACIENTES CON
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.

CARLOS ANDRES NIÑO NIÑO

DIRECTOR:
MPE. JAIME GUILLERMO BARRERO PEREZ

CODIRECTOR:
PhD. DANIEL ALFONSO SIERRA BUENO
Msc CÉSAR ANTONIO DUARTE GUALDRON
Msc OSCAR LEONEL RUEDA OCHOA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD FISICO MECÁNICAS, ESCUELA DE INGENIERIA
ELECTRONICA ELECTRICA Y TELECOMUNICACIONES
MAESTRÍA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA
BUCARAMANGA
2011

A mis Padres: Pablo Enrique y Concepción,
Gustavo, Mónica y Esteban,
Sólo somos un reflejo de ellos.

AGRADECIMIENTOS

El Autor expresa sus agradecimientos a:

Jaime Barrero, Director del proyecto, por sus definitivas recomendaciones y voluntad para corregir mis desaciertos y apoyo a la investigación.

Daniel Sierra Bueno, Phd. en Bioingeniería, por sus invaluable aportes al proyecto que determinó su adecuada ejecución.

A Hugo Torres, María Mónica Villa, Cesar Fernández, y Shirley Velasco – estudiantes de la facultad de salud- por su entrega al proyecto, colaboración y apoyo personal para llevar a cabo el trabajo de investigación.

Cesar Duarte, Msc Potencia Eléctrica, por su confianza, respaldo e influencia en la determinación de la investigación y por su invaluable apoyo personal.

Carlos Conde, *PHD Neurociencias*, por estar presente en todas las etapas del proyecto y ser un compañero innegable en todo instante.

Gabriel Ordoñez *PHD*. Ingeniería Industrial, por su apoyo desinteresado y su presencia a lo largo de todo este tiempo.

Al Hospital Universitario de Santander en especial al Doctor Alejandro Valderrama y la enfermera jefe Martha Uribe, por su colaboración permanente para que el almacenamiento de los exámenes tomográficos cerebrales de los pacientes se realizara.

A todos los compañeros de investigación, Víctor, Carol, Lorena y Javier quienes con sus discusiones ayudaron a construir los conocimientos necesarios para llevar a cabo la investigación médica.

A Salvador Pacheco y Doña Marta Morales, quienes me colaboraron incondicionalmente en todo lo necesario para que mi estadía acá fuera mejor.

A los pacientes que pese a su dolencia permitieron se les tomara información fisiológica de su estado.

A DIOS por ser fuente de toda inspiración.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	15
1. MARCO TEÓRICO	17
1.1 Interacciones entre Accidente Cerebrovascular y el Sistema Nervioso Autónomo.....	17
1.1.1 Qué es un Accidente Cerebrovascular	17
1.1.2 Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo	19
1.1.3 Regulación Autonómica del Corazón.....	21
1.1.3 Marcapasos anormales	22
1.1.5 Anatomía Funcional del SNA	23
1.1.6 Consecuencias del Compromiso de la Regulación del SNA.....	24
1.2 Electrofisiología Cardíaca.....	27
2. ADQUISICIÓN DE DATOS, SEÑAL CARDIACA, TOMOGRAFÍA CEREBRAL, DATOS CLÍNICOS PACIENTES ESTUDIO.	29
2.1 Diseño del Estudio.....	29
2.2 Logística para inclusión de pacientes	31
2.3 Señal cardíaca	32
2.5 Datos Clínicos	35
2.6 Base de Datos.....	36
3. MEDICIÓN DEL CONTROL AUTONÓMICO DEL SISTEMA CARDIACO	40
3.1 Detección del QRS	42
3.2 Variabilidad de la frecuencia cardíaca.....	45
3.3 Detección inicio complejo QRS y final onda T	49
3.4 Dispersión QT	52
3.5 Variabilidad del QT	53
4. UBICACIÓN Y MEDICIÓN DEL DAÑO DEL TEJIDO CEREBRAL DEBIDO A UN ACV	59
4.1 Escala de absorción de Hounsfield	60
4.2 Sistema de coordenadas Talairach.....	61
4.3 Algoritmo de segmentación: Contornos Activos Level set (Sethian).	69
4.4 Reconstrucción y cálculo de volumen del tejido lesionado en 3D.	76
5. MEDICIÓN DE VARIABLES EN ESTUDIO: VFC, VIQT, DQT, UBICACIÓN Y MEDICIÓN DE LA LESIÓN CEREBRAL	80
5.1 Confiabilidad de las medidas obtenidas a partir del software diseñado.....	80

5.1.1	Determinación de confiabilidad Software EKG.....	81
5.1.2	Cálculo de error de medida en imagen cerebral de sólidos conocidos.....	83
5.2	Medidas del estado del SNA desde el electrocardiograma.....	86
5.3	Medidas lesión cerebral post-ACV	87
5.4	Medidas de asociación entre lugar de la lesión, volumen de la lesión, VFC, Dispersión QT y VFCqt y escalas neurológicas.....	90
CONCLUSIONES		96
BIBLIOGRAFÍA		100
ANEXOS.....		105

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Representa componentes que aportan a la variabilidad de la frecuencia cardiaca	17
Figura 2 Clases de ACV.....	19
Figura 3 Inervación del Corazón: Sistema Simpático y Parasimpático	22
Figura 4 Ectopia Compensada	23
Figura 5 Ectopia sin Compensar	23
Figura 6 Anatomía SNA	24
Figura 7 Electrofisiología cardiaca	27
Figura 8 Esquema de logística para captura de paciente.....	32
Figura 9 Derivaciones para toma de electrocardiograma.....	33
Figura 10 Tomógrafo Helicoidal Aquilón 32L del HUS.....	34
Figura 11 Distribución de frecuencias por género en la escala neurológica de NIHSS	38
Figura 12 Distribución de frecuencias por género y puntaje de escala neurológica de Barthel.....	38
Figura 13 Distribución de frecuencias por género y puntaje de escala rankin modificada.	39
Figura 14 Componentes Espectrales de la Señal Cardiaca.....	41
Figura 15 Filtrado de Electrocardiograma	42
Figura 16 Módulos máximos y mínimos correspondientes a onda R respectiva.....	44
Figura 17 Detección Onda R.....	45
Figura 18 Tacograma.	47
Figura 19 Espectro de VFC	49
Figura 20 Detección inicio onda Q y punto J.....	50
Figura 21 Detección final onda T.....	51
Figura 22 Periodos QT, para diferentes señales cardiacas	52
Figura 23 Determinación dispersión QT.....	53
Figura 24 Tacograma QT.....	54
Figura 25 Discriminación tiempo QT y espectro clásico de un trazo de 5 min EKG ...	55
Figura 26 Factores Asociados a la dinámica de la frecuencia cardiaca	57
Figura 27 Izquierda: Tomografía de un ACV isquémico, con Tejido hipodenso. Derecha: Tomografía de un ACV hemorrágico, con Tejido hiperdenso	59
Figura 28 Escala de Hounsfield	60
Figura 29 Cortes Axial (izquierda), Sagital (centro) y Coronal (Derecha) del cerebro humano.....	62
Figura 30 Definición de planos cerebrales.....	62
Figura 31 a) Ubicación Origen de coordenadas Talairach b) Esquema coordenadas Talairach.....	63
Figura 32 Eje de coordenadas Talairach.....	63
Figura 33 Corte sagital mediante TAC cerebral de 17 cortes.....	64
Figura 34 Atlas Talairach ⁽⁴²⁾	64

Figura 35 Puntos característicos definición de coordenadas Talairach	65
Figura 36 Definición de coordenadas sobre la imagen tomográfica	66
Figura 37 Orientación del paciente durante un examen tomográfico.....	66
Figura 38 Rotación Longitudinal	67
Figura 39 Inclinación Azimutal	67
Figura 40 Corte Transaxial luego de la rotación azimutal	67
Figura 41 Ejes coordenados.....	68
Figura 42 Coordenadas Talairach en 3D	68
Figura 43. Condición inicial para el delineamiento por contornos activos	70
Figura 44. Iteración función espacial $\varphi(x, t)$	71
Figura 45 Tamaño de filtro 2, tamaño de filtro 5	72
Figura 46 Diferencias ecuaciones determinación matriz Fuerza.....	73
Figura 47 Deltas de diferenciación de distancias.....	74
Figura 48. Gradientes direccionales tomografía cerebral, iteracion16	75
Figura 49 Segmentaciones.....	76
Figura 50 Proceso de generación 3D	76
Figura 51 Triangulación Delaunay.....	77
Figura 52 Determinación de Arista	78
Figura 53 Proceso de generación 3D	78
Figura 54 Proceso de definición tejido lesionado en 3D.....	79
Figura 55 Representación de lesión corte coronal de lesión Figura 54	79
Figura 56 Topologías Interpretación ambigua.....	83
Figura 57 Maqueta de formas geométricas tomadas con TAC	83
Figura 58 Representación objetos en 3D.....	85
Figura 59 Grado de acuerdo método Bland y Altman	86
Figura 60 Histograma por edades	86
Figura 61 Distribución tipo de lesión cerebral e histograma de volúmenes medidos .	88
Figura 62 Descriptivo estadístico de Volumen de Lesión.....	88
Figura 63 Coordenadas sistema Límbico e Insula	89
Figura 64 Lesión patroneada en coordenada Talairach	90
Figura 65 Curva ROC QTavf Frecuencia Cardíaca VS muerte.....	91
Figura 66 ROC para LF, LF/HF, MDARRqt	91
Figura 67 ROC para Edad y Volumen de Lesion.....	92
Figura 68 ROC para Escalas Neurologicas	92
Figura 69 Distribución de Severidad respecto a relación LF/HF	94

INDICIE TABLAS

Tabla I Características destacadas de los tomógrafos usados en la investigación	34
Tabla II Descripción de los Pacientes o Sujetos Incluidos en el Estudio	36
Tabla III Mortalidad de pacientes a lo largo de 1 año	37
Tabla IV Pacientes con TAC	37
Tabla V Mortalidad de pacientes con TAC a lo largo de 1 año	37
Tabla VI Tipo de Lesión	37
Tabla VII Medidas de Variabilidad	48
Tabla VIII Efectos del sistema nerviosos autónomo sobre diversos organismos	58
Tabla IX Profundidad de color ⁽⁴⁵⁾	61
Tabla X Medidas de localización y volumen de lesión	69
Tabla XI Ecuaciones de gradiente de dirección	74
Tabla XII Coeficiente de Correlación Intraclase e Intervalos de Confianza 95% para VFC	82
Tabla XIII Medidas de volumen de los Objetos contenidos en la Maqueta	85
Tabla XIV Descripción de medidas de VFC	87
Tabla XV Lesiones por Zonas	90
Tabla XVI Relación LF/HF Tabla 2x2	93
Tabla XVII intervalo HF n.u. Tabla 2x2	93
Tabla XVIII Relación LF Tabla 2x2	93
Tabla XIX Relación MDARR Tabla 2x2	93
Tabla XX Relación QTavf Tabla 2x2	94
Tabla XXI LF/HF con NIHSS	94
Tabla XXII Volumen Total de la lesión con NIHSS	95
Tabla XXIII Tres zonas sistema límbico e ínsula con muerte	95
Tabla XXIV Relación Muerte Tálamo edema Bilateral	95

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXOS 1 Base de Datos	106
ANEXOS 2 Biopac	107
ANEXOS 3 Coordenada Talairach.....	109
ANEXOS 4 Zonas Cerebrales, Sistema Límbico, Ínsula	110

TITULO: SISTEMA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL CARDIACA COMO INDICADOR DEL BALANCE DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y SU CORRELACION CON DATOS TOMOGRAFICOS EN PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR^a.

AUTOR: Carlos Andrés Niño Niño^b

PALBRAS CLAVE: Ataque Cerebro-vascular, Sistema Nervioso Autónomo, Variabilidad de Frecuencia Cardíaca, Tacograma, Contornos Activos, Talairach.

El estudio del funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) en los últimos 20 años ha permitido conocer la influencia que este presenta sobre el sistema cardiovascular. Esta investigación se centra en la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en pacientes con primer Ataque Cerebro-vascular (ACV). Se capturaron: 145 electrocardiogramas (ECG), 45 imágenes cerebrales tomográficas de pacientes con dicha patología. Del total de ECG, 92 cumplen con los criterios de inclusión del estudio, 37 de ellos con imagen cerebral. Esta base de datos de señales también cuenta con información médica de estos, su desenlace: muerte, severidad, y discapacidad durante la hospitalización y a los 3, 6 y 12 meses de ocurrido el ACV.

Para estimar la VFC el estudio implementó algoritmos basados en la Transformada Wavelet (TW) para determinar puntos de inflexión, onda R inicio onda Q y final de onda T, de esta forma construir tacogramas que modelen la VFC, variabilidad del intervalo QT (VIQT) y la dispersión del segmento QT (QT_d) en pacientes con primer accidente ACV. Se tomaron electrocardiogramas de 20 minutos de duración de los cuales 15 fueron de forma continua. Las medidas realizadas son de utilidad para determinar el comportamiento del sistema nervioso autónomo (SNA).

Para la medición y localización de la lesión cerebral ocasionada por ACV, se implementa un software que a partir de exámenes tomográficos, adquiridos con dos generaciones de tomógrafos, utilizando algoritmos de contornos activos segmenta la lesión cerebral y usando coordenadas cartesianas Talairach localice dentro de la anatomía cerebral dicha lesión.

A los 37 pacientes que cumplen con todos los lineamientos del protocolo médico de inclusión en el estudio, la relación simpato-vagal LF/HF por debajo de 0.65 muestra asociación con muerte, asimismo en un rango $0.65 \leq LF/HF \leq 2$ muestra asociación con el grado de discapacidad del paciente, y la lesión en tálamo muestra asociación con mortalidad.

^a Proyecto de Investigación

^b Facultad de FÍSICO-MECÁNICAS. Escuela de Ingeniería Eléctrica, Electrónica, y Telecomunicaciones. Director Jaime Guillermo Barrero Pérez. Codirector Daniel Alfonso Sierra Bueno.

TITLE: SYSTEM FOR THE PROCESSING AND ANALYSIS OF HEART SIGNALS AS BALANCE INDICATOR OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND THEIR CORRELATION WITH TOMOGRAPHIC DATA FROM STROKE PATIENTS^c.

AUTHOR: Carlos Andrés Niño Niño^d

KEYWORDS: STROKE, Autonomic Nervous System, Heart Rate Variability, Tachogram, Active Contours, Talairach.

The study of the autonomic nervous system (ANS) in last 20 years has shown its influence on the cardiovascular system. This research focuses about measurement of heart rate variability (HRV) in patients with a first Stroke. This study contains: 145 electrocardiograms (ECG), 45 tomographic brain images in patients with STROKE. Only 92 ECGs meet the inclusion criterias proposed for this study, 37 of them have got brain imaging. Also, Signals database has health information from these patients, its outcome: death, severity, and disability during hospitalization and at 3, 6 and 12 months after the stroke occurred.

Estimating the HRV, we used algorithms based on Wavelet Transform (TW) to determine turning points, R wave, Q wave onset and end of T wave. With this, tachograms were created to model HRV, QT interval variability (VIQT) and dispersión QT interval (QTd) in patients with first stroke. Electrocardiograms were taken for 20 minutes, 15 minutes were continuous. The measurements are useful to determine the behavior of the autonomic nervous system (ANS).

For the measurement and localization of brain damage caused by stroke, tomographic images were acquired with two generations of scanners. A software tool was developed to analyze these tomographic images using active contours algorithms to segment the brain injury and Talairach Cartesian coordinates were used to locate the injury in the brain anatomy.

From the 37 patients who meet all the guidelines of the protocol physician for inclusion in the study, the sympathetic-vagal ratio $LF / HF < 0.65$ shows association with death, also in the range $0.65 \leq LF / HF \leq 2$ shows association with the degree of disability of the patient, and thalamus lesion showed an association with mortality.

^c Proyecto de Investigación

^d Facultad de FÍSICO-MECÁNICAS. Escuela de Ingeniería Eléctrica, Electrónica, y Telecomunicaciones. Director Jaime Guillermo Barrero Pérez. Codirector Daniel Alfonso Sierra Bueno.

INTRODUCCIÓN

Una de las principales responsabilidades de la ingeniería es medir diversas características de los fenómenos físicos y su respuesta a estímulos externos. De esta forma, y a través del análisis de las mencionadas magnitudes, comprender el funcionamiento de los diferentes procesos en estudio, para a partir de esta información modelar el comportamiento del sistema.

Caso particular es el estudio de los fenómenos físicos que rigen a los sistemas biológicos. Estos exigen la consideración de una gran cantidad de efectos múltiples sobre el funcionamiento de una sola variable, los cuales a su vez interactúan de un modo intrincado, alterando el comportamiento del conjunto en general y dificultando la interpretación de las respuestas que estos ante estímulos externos.

La comprensión de los diferentes mecanismos de funcionamiento en la fisiología humana implica conocer de forma detallada los procesos que posee el organismo para mantener su estado equilibrado de funcionamiento (*homeóstasis*), en razón a los estímulos externos que sobre él se den.

Se hace importante el estudio de los diversos procesos fisiológicos que se ejecutan en cascada para tratar de mantener el equilibrio inconsciente de todos los órganos vitales del organismo. Razón por la cual conviene estudiar el funcionamiento del sistema nervioso autónomo SNA, ya que este es el sistema encargado de funciones que son trascendentales para preservar la vida, como lo es el caso del control de la dinámica cardiaca.

El tratamiento de señales proporciona herramientas matemáticas aptas para el análisis de fluctuaciones de procesos fisiológicos que por su conducta manifiestan desequilibrios del organismo biológico en valoración.

El siguiente estudio pretende, a través de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca VFC, medir las variaciones del SNA al cuantificar el balance entre respuestas excitatorias (simpático) y respuestas inhibitorias (para-simpático) propias del sistema en mención.

Esta valoración se realiza determinando a partir de las variaciones entre latidos una señal llamada tacograma, la cual contendrá información acerca de las oscilaciones emitidas por el sistema de control que ejecuta ordenes sobre los latidos cardiacos para que estos varíen su velocidad de ejecución dependiendo de los requerimientos que los estímulos externos exijan sobre estos.

El análisis del tacograma se realiza utilizando métodos que pretenden descomponer la información en tres paquetes de frecuencia que tienen relación directa con los componentes del SNA, el primer componente HF (altas frecuencias) tiene relación con el sistema parasimpático, el componente LF (bajas frecuencias) se sabe que es la respuesta debida a componentes simpáticos y parasimpáticos y el tercer componente VLF (muy bajas frecuencias) se presume que modela el proceso fisiológico de la respiración

Se tendrá en cuenta la variación que tiene que ver con el segmento QT , ya que este permitirá medir las variaciones no solo debido a los cambios entre latidos sino a las fluctuaciones que tiene que ver con la repolarización del corazón, modelado por la onda T, de esta manera conocer como se alteran los periodos de repolarización del corazón.

La población en investigación cumple requisitos que serán definidos en el protocolo de captura, estos pacientes presentan primer ataque cerebrovascular ACV, motivo por el cual se les realiza un examen de tomografía axial computarizada TAC, para determinar el tipo de lesión y la localización del daño neurológico.

La imagen en formato *DICOM* se estudia de forma tal que se puede calcular el volumen de la lesión y la zona anatómica que afecta el ACV. Para determinar el área de la lesión sin importar el tipo (isquémico o hemorrágico) se usa una técnica de contornos activos y para determinar la ubicación de la lesión, se utilizarán las coordenadas espaciales de Talairach. A partir de estos datos se valorarán implicaciones clínicas y los efectos sobre el electrocardiograma de cada paciente. De esta forma se tendrá una herramienta con importante información utilizando dos exámenes rutinarios en el control de pacientes con ACV como lo es el electrocardiograma y el TAC.

El primer capítulo del texto presenta conceptos importantes relacionados con la fisiología cardíaca y su dependencia con el SNA, así como la anatomía funcional de este sistema. En el Capítulo dos se encuentra la descripción del protocolo médico para la captura de pacientes a ser analizados, del cual se organizó una base de datos definida en dicha sección.

En el tercer y cuarto capítulo se describe los algoritmos usados para analizar la señal cardíaca, subsecuentemente se expone la implementación de algoritmos para medir y localizar el daño neurológico debido a el ACV.

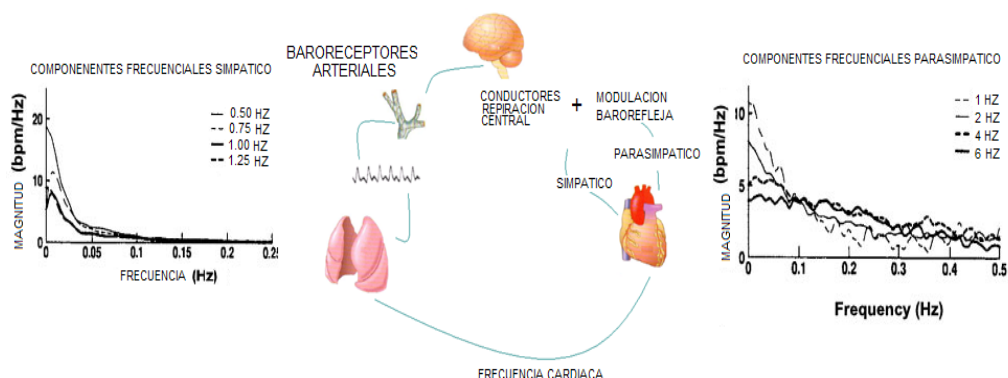
En los últimos apartes del texto se mostrarán relaciones existentes entre las variables medidas (VFC, volumen y localización de daño neurológico) con respecto a mortalidad, severidad y discapacidad del paciente.

1. MARCO TEÓRICO

Para diseñar una herramienta software de medidas fisiológicas, como en este caso es la señal cardíaca y la tomografía cerebral, se hacen necesarias definiciones de procesos fisiológicos, que para este estudio en particular, suceden en el SNA. La Figura 1 muestra en forma general los diferentes procesos que impactan sobre la medida de VFC.

1.1 Interacciones entre Accidente Cerebrovascular y el Sistema Nervioso Autónomo.

Figura 1. Representa componentes que aportan a la variabilidad de la frecuencia cardíaca



Fuente: [Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls *Am J Physiol Heart Circ Physiol*]

1.1.1 Qué es un Accidente Cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) es un desorden en los vasos cerebrales que causan déficit en la perfusión y muerte de una parte del cerebro manifestándose en el paciente como una aparición súbita de síntomas y signos neurológicos, es decir pérdida de funciones neurológicas como son la fuerza muscular, el habla, los sentidos o la conciencia entre otros, los cuales persisten por más de 24 horas. Al contrario de un *accidente isquémico transitorio* en el cual el desorden se auto-limita y no ocurre la muerte de las neuronas ⁽¹⁾. Existen dos clases grandes de accidente cerebrovascular:

- ACV Isquémico

Se conoce como *isquemia* a la serie de cambios celulares que ocurren cuando un tejido se encuentra desprovisto de nutrientes y oxígeno, condición que de prolongarse lleva a la muerte de la célula. En general se puede decir que este tipo de ACV se debe al taponamiento de las arterias, y no permite la oxigenación de las neuronas en la región cerebral irrigada por el vaso obstruido, estas células mueren y se genera una serie de problemas asociados dependiendo de las funciones cumplidas por el área afectada. Un accidente isquémico puede tener dos orígenes principales, como se muestra en la Figura 2.

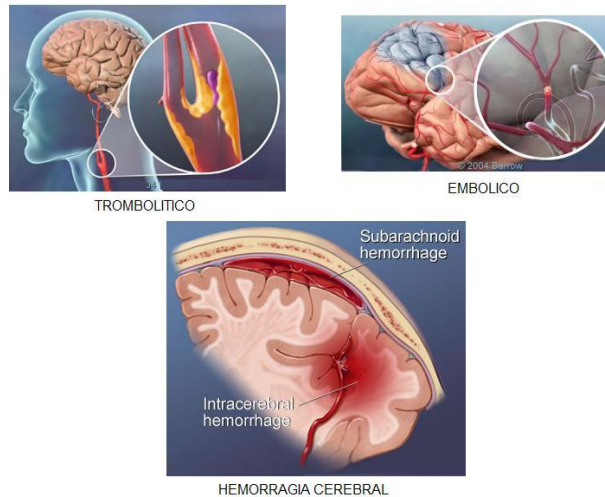
- a) Trombótico: Debido al taponamiento de una arteria cerebral por un coágulo localizado en ésta, lo que impide el suministro de nutrientes y oxígeno al cerebro.
- b) Embólico: El coágulo que causa la obstrucción se forma en el corazón o en el sistema carotideo y viaja hacia los vasos cerebrales, provocando el daño en el sistema nervioso central.

- ACV Hemorrágico

Este tipo de lesión está dado por alteraciones vasculares que debilitan la pared de un vaso sanguíneo y llevan a su ruptura espontánea durante periodos de tensión excesiva dentro del vaso. Esto ocasiona isquemia en la región que irrigaba el vaso afectado. Además se forma una acumulación de sangre dentro del parénquima cerebral llamada *hematoma intraparenquimatoso* que puede comprimir el tejido adyacente, produciendo más daño en áreas cerebrales vecinas. Existe un tipo especial de accidente hemorrágico conocido como *hemorragia subaracnoidea* donde la sangre se acumula en el espacio subaracnoideo produciendo lesiones, sobre todo en las áreas cerebrales ubicadas en la parte inferior del cerebro (base del cráneo).

Este ACV también puede producir, con frecuencia, inestabilidad cardiorrespiratoria en el paciente. Las lesiones hemorrágicas, en general, están asociadas con mayor posibilidad de muerte y complicaciones ⁽¹⁾, como se observa en la Figura 2.

Figura 2 Clases de ACV



Fuente: [Barrow Neurological Institute]

1.1.2 Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo

En el organismo existen funciones corporales cuya regulación puede surgir de dos grandes fuentes: el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso somático maneja las funciones cuyo control está sujeto a nuestra voluntad. Por su parte el sistema nervioso autónomo (SNA) controla las funciones que realizamos de manera inconsciente dentro de las cuales se incluye el control de la función cardiovascular.

El sistema nervioso autónomo posee dos ramas fundamentales: el sistema nervioso simpático y el parasimpático. Ambos sistemas son complementarios y suplementarios en muchas funciones inconscientes del cuerpo y manejan un delicado equilibrio. Como será descrito más adelante, La ruptura de este equilibrio puede terminar en deterioro del estado de salud de una persona o incluso en su muerte.

El sistema nervioso simpático tiene como función la supervivencia del ser, razón por la cual se activa en todas aquellas condiciones que suponen para el organismo riesgo inminente de muerte, como una lucha o una huida, que representan un estrés emocional. Sin embargo, puede activarse en condiciones que conlleven también este estrés, que van desde enfermedades que ponen en riesgo la vida del paciente, como un infarto de corazón o un accidente de tránsito hasta condiciones psicológicas como un duelo por la pérdida de un ser querido o la cotidiana sobrecarga laboral.

Las respuestas del sistema simpático van dirigidas a permitir la mejor condición física para un enfrentamiento, huida o ayuno indefinido y para sobrevivir la mayor pérdida de sangre producto de posibles heridas sufridas. Para esto necesita exigir al sistema cardiovascular al máximo, mediante respuestas de aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia) y aumento de la fuerza cardíaca para aumentar la cantidad de sangre por minuto que puede impulsar al sistema circulatorio. Igualmente, el sistema simpático genera respuestas como aumento de la capacidad respiratoria, inhibición de las funciones digestiva y genitourinaria, aumento en la utilización de la energía almacenada y redistribución de la sangre hacia el músculo, corazón y cerebro.

En contraposición, el sistema nervioso parasimpático o vagal tiene como función la conservación de la energía, para lo cual coloca al organismo en una situación de “reposo”, durante la cual este puede nutrirse, realizar sus necesidades fisiológicas y reservar la mayor cantidad de recursos para estar preparado para un estrés futuro. Sus respuestas intensifican la actividad del sistema digestivo y urinario, promueven la acumulación de energía y lentifican la función cardiorrespiratoria. Sin embargo, hay que considerar el sistema autónomo como un sistema conjugado cuyos componentes están siempre activos y en el que el aumento en el tono de activación en alguno va ir acompañado de un aumento compensador del otro, a fin de controlar reacciones extremas en alguno de los dos sistemas que lleguen a contravenir su propósito y termine causando daño al organismo.

1.1.3 Regulación Autonómica del Corazón

De forma más específica, el corazón cuenta con un sistema de regulación autonómica que interactúa tanto con el sistema simpático como el parasimpático. El corazón posee un sistema de disparo automático de latidos, conocido como marcapasos cardiaco o *nodo sinoauricular (NSA)*; si bien este cuenta con automatismo intrínseco a una frecuencia de 120 latidos por minuto, es controlado en gran medida por la modulación que realiza el SNA. Tanto el sistema simpático como el parasimpático suelen interactuar en el Nodo SinoAuricular de forma simultánea, acelerando o disminuyendo su frecuencia de disparo.

Por esta razón, en estado de reposo, durante el cual predomina el estímulo parasimpático, una persona mantiene una frecuencia cardiaca relativamente baja. El estímulo generado allí es transmitido por los haces de conducción hasta el *nodo auriculoventricular* el cual controla la cantidad y la velocidad con la que los estímulos pasan desde la aurícula derecha hasta los ventrículos (donde la actividad eléctrica se hace efectiva al desencadenar la contracción ventricular). La función del nodo auriculoventricular también está controlada por las ramas del sistema autónomo. Así el sistema simpático aumenta la permisividad al paso del estímulo eléctrico, y el parasimpático la disminuye.

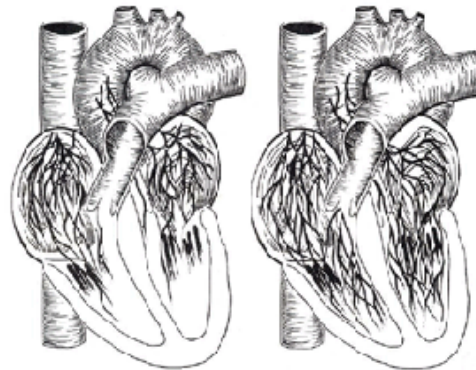
La velocidad de conducción y las características electrofisiológicas de las fibras musculares, tanto las de conducción como las de la masa muscular ventricular, son también controladas en gran parte por el sistema autónomo, predominando sobre ellas una mayor inervación del sistema simpático como se aprecia en la Figura 3.

Factores que lleven a un predominio del tono simpático pueden llevar a taquiarritmias^e benignas y malignas, así como también aumenta el riesgo de muerte de otras enfermedades cardiacas como la falla cardiaca y el infarto

^e Taquiarritmia: Caracterizada por una frecuencia cardiaca rápida, mayor de 100Latidos/min.

cardiaco, en las cuales el corazón está predispuesto a sufrir de arritmias potencialmente fatales.

Figura 3 Inervación del Corazón: Sistema Simpático y Parasimpático



a. Inervación para-simpática b. Inervación simpática
Fuente: [Best and Taylor 11 ed.].

En contraparte, un tono vagal exagerado puede llevar a bradiarritmias^f importantes sobre todo en pacientes con rendimiento cardiaco disminuido o con problemas de conducción cardiaca, frecuentes en adultos mayores, en los cuales un enlentecimiento mayor de la función cardiaca podría llevarlos a una detención total o paro cardiaco.

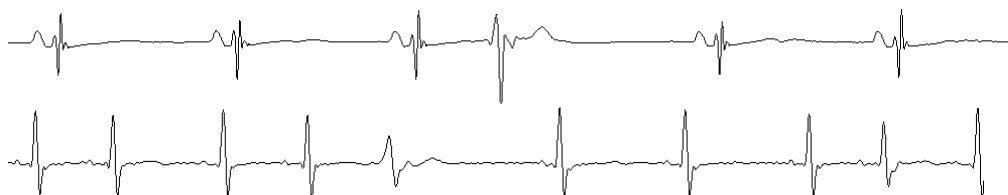
1.1.3 Marcapasos anormales

En condiciones normales el impulso eléctrico cardiaco sale del Nodo sino-auricular (NSA), el cual tiene una frecuencia propia de 70 a 80 pulsos por minuto. En algunas situaciones patológicas este no es el caso, debido a que otras partes del corazón pueden generar un latido anticipado, como las fibras del nodo-auriculo ventricular (NAV: 40 a 60 veces por minuto), y del sistema de Purkinje (15 y 40 veces por minuto), ver Figura 4 y 5. A estos latidos se les conoce como ectópicos o extrasístoles⁽²⁾.

En forma general las ectopias se pueden clasificar en Ectopias compensadas y Ectopias sin compensar⁽²⁾. Las ectopias compensadas se presentan cuando estas dan lugar a la desaparición de la estimulación ventricular siguiente, por lo tanto no afectan la sincronía del siguiente latido, como muestra la Figura 4.

^f Bradiarritmias: Frecuencia cardiaca lenta, menores a 60 Latidos/min

Figura 4 Ectopia Compensada



Fuente: Autor

Por su parte, las ectopias sin compensar, mostradas en la Figura 5, la extrasístole cae en medio de dos complejos QRS pero sin afectar la distancia RR del ritmo de base y no deja pausa compensatoria, se llama también extrasístoles interpoladas.

Figura 5 Ectopia sin Compensar



Fuente: Autor

1.1.5 Anatomía Funcional del SNA

El control autonómico del organismo, aparte de la regulación del rendimiento cardiaco, incluye el control de esfínteres, el tono vascular, el funcionamiento del sistema digestivo, la respiración inconsciente, e incluso el manejo de las emociones, funciones de memoria y respuesta al estrés, entre otras, para lo cual requiere mantener una comunicación continua entre las diferentes estructuras que controlan sus diversas funciones.

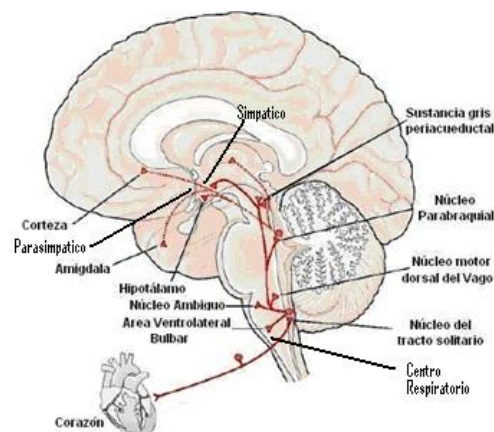
Con fines descriptivos se puede mencionar que existen órganos efectores, como el músculo cardiaco o el músculo liso del intestino, que reciben impulsos desde los nervios autónomos. Estos nervios tienen un relevo neuronal en medio de su trayecto conocido como ganglio autonómico, y transportan el estímulo primario proveniente desde el asta intermedio-lateral de la médula espinal en el caso del sistema simpático o desde el núcleo dorsal del vago para el sistema parasimpático. Este sistema efector recibe información tanto de los órganos viscerales como de otras estructuras nerviosas tales como los centros

cardiorrespiratorios, y esta información controla en gran medida las respuestas vegetativas del organismo.

A pesar de lo anterior, en el sistema nervioso central se encuentran regiones que intervienen en el control vegetativo del cuerpo en niveles más superiores y se encargan de efectuar una regulación compleja e integral de las respuestas del sistema efector.

Estos sectores reciben información desde otras áreas cerebrales y del estado corporal. Dentro de estos se encuentran la *ínsula*, el *tálamo*, el *hipotálamo*, la *corteza prefrontal* y la *amígdala*, y algunas de ellas manifiestan distribución cronotrópica (3) regional reflejando que dentro de estas regiones hay subregiones especializadas en desencadenar respuestas diversas, como se observa en la Figura 6.

Figura 6 Anatomía SNA



Fuente [José Iglesias Alfonso,Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo]

1.1.6 Consecuencias del Compromiso de la Regulación del SNA

Desde hace algún tiempo se trabaja la idea acerca de cómo las interacciones entre cerebro y el corazón pueden ser causa de desórdenes cardiovasculares. En las diferentes clases de ACV (isquémico y hemorrágico) se han descrito cambios electrocardiográficos clásicos, sobre todo en las fases de la repolarización cardíaca, así como también trastornos del ritmo cardíaco, algunos

potencialmente letales ⁽³⁾. Inicialmente se asociaron estos hallazgos con algún significado pronóstico ⁽⁴⁾, más aún, últimamente se ha evidenciado que estos cambios reflejarían alteraciones cardíacas inducidas por sobre estimulación simpática así como también podrían resultar del daño de estructuras o conexiones del SNA ⁽⁵⁾. Sin embargo esta hipótesis no ha sido completamente corroborada, comparando estos cambios con otros marcadores del SNA y con el desenlace clínico ⁽⁶⁾.

La VFC ha sido estudiada ampliamente como un estimador de la regulación autonómica cardiovascular y ha encontrado en ella una valiosa herramienta para el estudio clínico. Esta ha demostrado predecir el riesgo de eventos fatales en diversos contextos clínicos. Varios estudios clínicos ⁽⁷⁾ y experimentales ⁽⁸⁾ revelan la alteración del SNA vinculada a los eventos cerebro-vasculares. Por ejemplo, en pacientes con ACV agudo, la VFC se reduce en comparación con controles normales ⁽⁹⁾. Independientemente del lado del cerebro afectado, los pacientes con ACV muestran un déficit en la regulación del sistema parasimpático ⁽¹⁰⁾.

Además se observa un aumento en la actividad del sistema simpático cuando la lesión afecta el hemisferio derecho ⁽¹¹⁾. Otros estudios han encontrado que la alteración en la VFC se encuentra asociada a muerte de manera independiente en los pacientes con primer ACV agudo, y que estos hallazgos predominan en las lesiones del hemisferio derecho ⁽¹²⁾, sin embargo no se aclara aún cuál es la razón para que esto ocurra. Además, el nivel de funcionalidad e independencia también pueden verse afectadas en parte por alteraciones en la regulación del SNA y la VFC se ha asociado con resultados funcionales de los pacientes.

Hace una década se describió por primera vez el índice de variabilidad del intervalo QT, expresión del logaritmo de base 10 de la razón entre las raíces de los coeficientes de variación de la repolarización cardíaca (QTv) y de los latidos cardíacos (RRv o VFC) ⁽¹³⁾. Desde entonces hay evidencia que ha vinculado los cambios en este parámetro y una actividad alterada del SNA. Incluso se ha

demostrado como factor de riesgo independiente para muerte súbita cardíaca y podría ser un índice más sensible de regulación cardiovascular alterada ⁽¹⁴⁾. Este parámetro permite dar una aproximación hacia la heterogeneidad de la recuperación cardíaca de manera regional, lo cual complementa la evaluación del SNA.

El estudio del sistema autonómico en el contexto de pacientes con ACV ha evaluado pacientes con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares. También ha estudiado su relación con sitios específicos de lesión por ejemplo con las regiones insulares, con los cuales han sugerido un vínculo entre ellos, pero esta hipótesis aun no se ha demostrado de forma contundente. Tampoco se ha investigado suficientemente los otros sitios de lesión, así como características de la lesión como la naturaleza, el volumen, el edema adyacente, entre otros.

El análisis de forma individual y combinada de estudios electrocardiográficos y de imagen cerebral, permitirá que se puedan estimar patrones de lesión relacionados con patrones de regulación y respuesta cardiovascular incluyendo el análisis de parámetros no evaluados en este contexto como lo es el índice de variabilidad del QT. La correlación entre todo el conjunto de variables medidas y los desenlaces clínicos permitirá conocer de manera más completa y profunda el modo y la razón por la cual un examen de uso rutinario en los pacientes con ACV puede identificar en ellos el riesgo de mortalidad cardíaca y de dependencia funcional consecuencia del daño causado por el ACV. La tomografía axial computarizada también se utiliza comúnmente para estimar el pronóstico de los pacientes con ACV ⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, no están totalmente definidos los vínculos exactos entre las características de la lesión y los resultados finales de los pacientes, ni los mecanismos por los cuales se obtienen cada uno de los desenlaces ⁽¹⁶⁾.

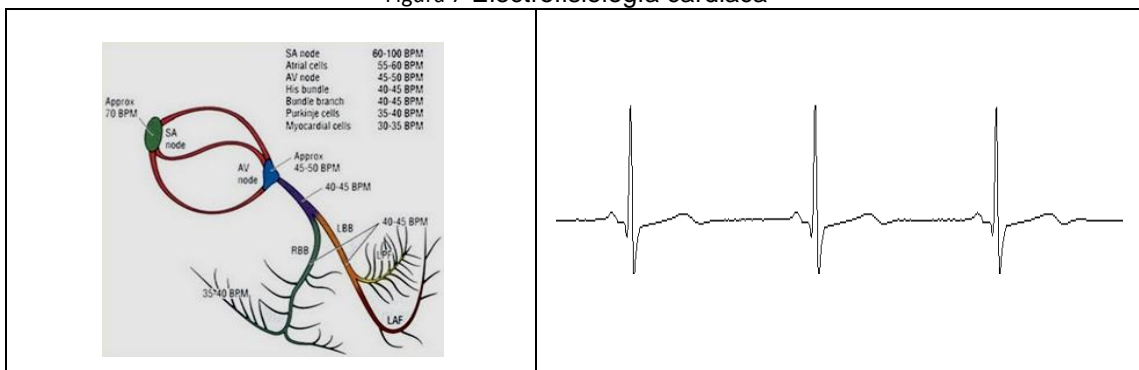
La medición de los parámetros tomográficos en la mayoría de estudios clínicos es realizada de manera manual y frecuentemente se toman solo datos a partir de los reportes de la lectura tomográfica. La disponibilidad de un sistema de medición de las variables tomográficas asistido por un sistema de análisis de imágenes permite la definición cuantitativa y precisa de estas, conllevando a una evaluación objetiva de su capacidad diagnóstica y pronóstica ⁽¹⁷⁾.









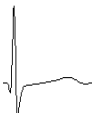
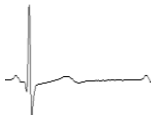
Las medidas electrocardiográficas, como la de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), variabilidad (QTv) y dispersión del (QTd) –las cuales evalúan el funcionamiento del SNA- parten de definiciones enmarcadas dentro de la señal cardiaca. La sección siguiente muestra dentro de la onda eléctrica del corazón la nomenclatura de cada parte de esta.

1.2 Electrofisiología Cardiaca

El trazo electrocardiográfico de los ventrículos puede ser considerado como el resultado de la diferencia algebraica del potencial de acción (PA) entre las capas interna y externa del miocardio, los cuales a su vez son el promedio de los potenciales de acción de todas las células musculares subendocárdicas y subepicárdicas (2). La duración del PA subendocárdico es mayor que la del subepicárdico. Debido a esto, el subendocárdico se despolariza primero y es el último en repolarizarse. Utilizando este modelo podemos considerar que el PA tiene las siguientes características ver en la Figura 7.

Figura 7 Electrofisiología cardiaca



ONDAS	Descripción	Fisiología
	Onda P: Primera onda del electrocardiograma.	Despolarización de aurículas, su presencia denota origen sinusal del ritmo cardiaco.
	Intervalo PR: tiempo comprendido desde que nace el impulso en el nodo sinusal hasta que este alcanza los ventrículos	Su principal determinante es la conducción por el nodo aurículo-ventricular.
	Complejo QRS: Onda de mayor amplitud del EKG. Lo componen ondas Q, R y S.	Representa el comportamiento eléctrico de las células del corazón durante su contracción y su estudio determina las características de la activación de los ventrículos cardiacos
	Punto J: Final complejo QRS e inicio segmento ST.Unión de procesos de repolarización-depsolarización.	EKG regresa a línea isoeleétrica, comienza recuperación (repolarización) eléctrica del corazón.
	Segmento ST: Final onda S hasta inicio onda T.	Primera parte de la recuperación cardiaca, momento en el que se presenta la entrada del ión calcio en la célula y se desencadena la contracción muscular
	Onda T: onda de mayor amplitud después del QRS.	Repolarización células cardiacas, instante crítico, están más predispuestas a generar arritmias peligrosas, este proceso está influenciado en gran medida por el SNA ⁽¹⁸⁾ .
	Onda U: Inconstante, se debe principalmente a la onda T.	Posible repolarización de las células de Purkinje.
	Línea isoeleétrica: Posterior a la onda T	Diástole eléctrica ventricular, está dada por la existencia de la última fase de recuperación ventricular (nivel eléctrico de reposo).
	Segmento QT: Desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T.	Valoración de tiempos entre activación (despolarización) y descanso (repolarización) de los ventrículos del corazón.
	Tiempos RR: Tiempo que ocurre entre dos ondas R consecutiva, siendo su inverso la frecuencia cardiaca	Relación directa con el SNA y suele encontrarse alterada en pacientes que muestran diversos tipos de arritmias. Estos tiempos no son de naturaleza periódica.

2. ADQUISICIÓN DE DATOS, SEÑAL CARDIACA, TOMOGRAFÍA CEREBRAL, DATOS CLÍNICOS PACIENTES ESTUDIO.

En este capítulo se presenta la base de datos que reunió el estudio. En consecuencia, se empieza por la descripción del protocolo médico seguido para la selección de los pacientes y la toma de datos. De igual modo se especifica cómo se adquirió la señal cardiaca así como se obtuvo la imagen cerebral. Además se registran las variables clínicas tomadas para cada paciente en el estudio.

2.1 Diseño del Estudio

→ Pregunta de Investigación:

¿Existe asociación entre la localización de la lesión tomografía cerebral simple (TCS), la variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC) con desenlaces de mortalidad y discapacidad luego de un primer ACV?

El estudio pretende establecer asociación entre parámetros de VFC y variabilidad del QT, el patrón tomográfico de la lesión (localización, volumen, tipo de lesión), con el desenlace clínico (mortalidad, discapacidad) en fase aguda intra-hospitalaria y primeros tres meses post-ACV.

→ Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con primer episodio de ataque cerebro-vascular confirmado por tomografía o por clínica^g.

^g Déficit neurológico súbito de duración mayor a 24 horas sin evidencia de causa infecciosa, traumática u otra diferente a la enfermedad vascular.

→ Criterios de Exclusión:

- ✓ Evolución desde inicio de síntomas mayor a las 100 horas.
- ✓ Imagen de tomografía cerebral simple no disponible.
- ✓ Imposibilidad de toma del trazo electrocardiográfico en ritmo sinusal.
- ✓ Pacientes que no acepten ser incluidos en el estudio.
- ✓ Pacientes con alta posibilidad de pérdida durante el seguimiento.

Los siguientes criterios de exclusión se dan debido a que son causas externas que afectan la frecuencia cardíaca por ende la medida de VFC.

- ✓ Uso reciente o actual de digoxina o medicamentos antiarrítmicos de clase I, II o III.
- ✓ Antecedente en las últimas dos semanas de trauma torácico severo o trauma craneoencefálico de moderada a severa intensidad.
- ✓ Antecedente de cirugía cardiovascular o neurocirugía.
- ✓ Evidencia de inestabilidad hemodinámica o respiratoria persistentes.
- ✓ Uso de marcapasos u otro dispositivo electrónico que afecte la frecuencia cardíaca.
- ✓ Disautonomía diagnosticada previa al estudio.

→ Eventos de Desenlace

Mortalidad y Grado de discapacidad funcional (Obtenida a través de las escalas neurológicas).

→ Evaluación de Seguimiento:

- * Evolución Intra-hospitalaria durante su estancia en el HUS utilizando las escalas neurológicas NIHSS, Barthel, Raskin y la escala neurológica Canadiense.
- * Evolución extra-hospitalaria a los 3 meses utilizando escalas neurológicas de Barthel y Raskin.

→ Aspectos Éticos

Se considera que esta investigación no causa ningún efecto adverso físico ni mental al paciente, debido a la naturaleza de los dos métodos de adquisición de medidas fisiológicas: el electrocardiograma es no invasivo y el TAC es un procedimiento rutinario en valoración de pacientes que hayan sufrido un ACV. Por estos motivos el decreto 8430 de las leyes colombianas para investigación lo clasifican como de riesgo mínimo.

El proyecto fue revisado y aceptado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander, donde teniendo en cuenta los puntos anteriormente expuestos no viola los principios básicos expresados en las recomendaciones para la investigación biomédica en personas, de la **Asociación Médica Mundial** en la declaración de Helsinki.

Los datos de los pacientes se mantendrán en confidencialidad, a su vez los pacientes pertenecientes al estudio podrán salir de este si así lo manifiestan.

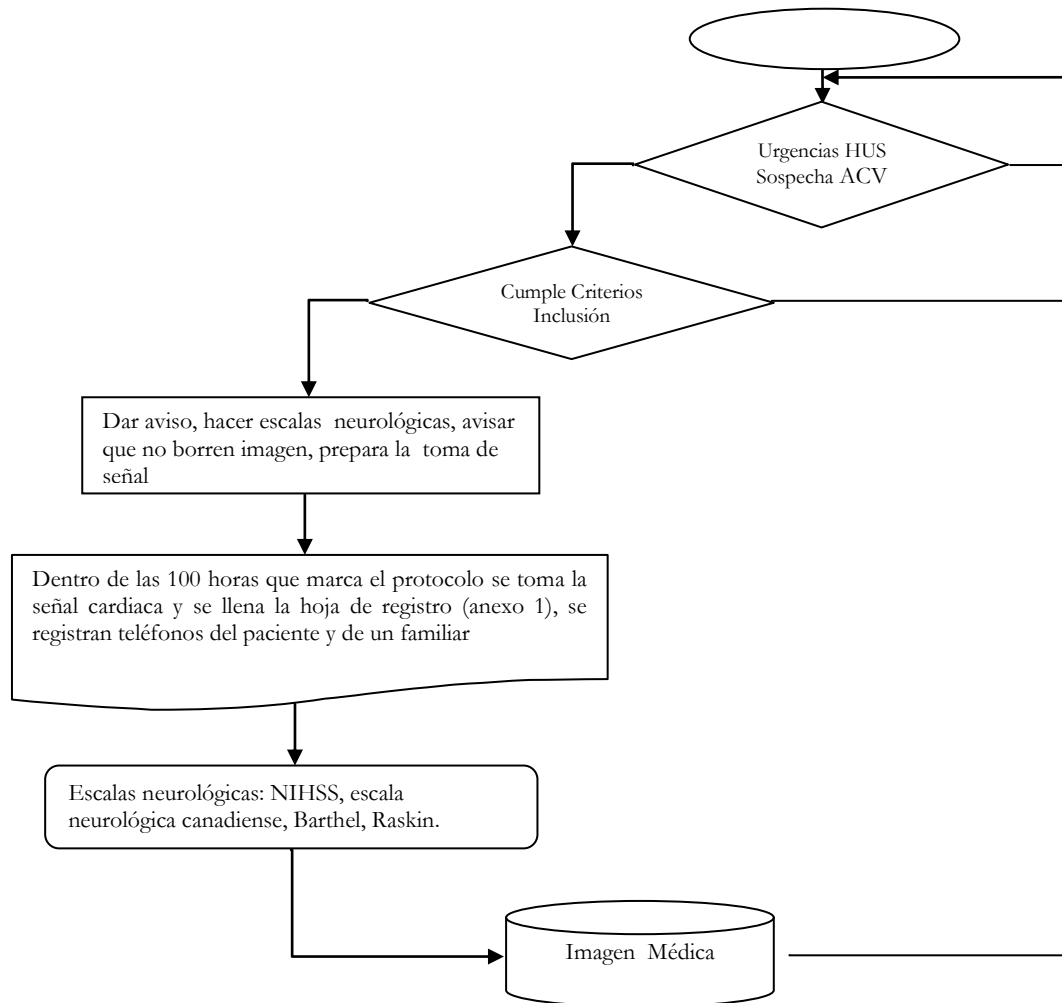
2.2 Logística para inclusión de pacientes

La logística se llevó a cabo con estudiantes de la Universidad Industrial de Santander, cuatro de medicina y uno de fisioterapia, los cuales fueron debidamente entrenados para realizar la labor correspondiente:

- Toma de escalas neurológicas: dos estudiantes de medicina.
- Toma de electrocardiograma: uno de ingeniería, uno de medicina y uno de fisioterapia.
- Base de Datos: cuatro estudiantes.
- Evolución extra hospitalaria: Estudiante de Fisioterapia.

La dinámica de la toma de datos de paciente se hizo siendo el esquema que muestra la Figura 8.

Figura 8 Esquema de logística para captura de paciente



Fuente: Autor

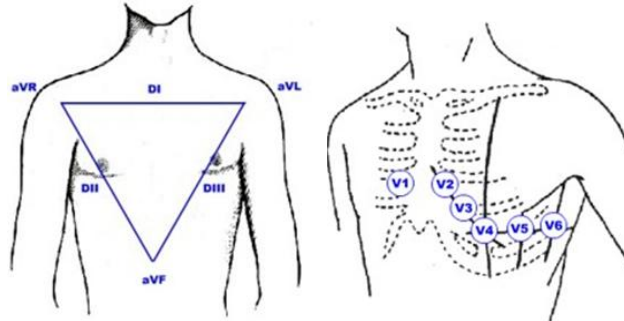
2.3 Señal cardiaca

La toma de señal cardiaca se realizó por 15 minutos corridos para todas las derivaciones, mientras la precordial V2 se adquiere durante todo este tiempo. Para tener almacenado el comportamiento del corazón en las seis derivaciones precordiales se tomará cada una por un tiempo de 60 segundos, como se observa en la Figura 9.

Las señales electrocardiográficas fueron tomadas con el Biopac MP35 que cumple con todas las características necesarias para la toma de estas señales: Muestreo variable (en este estudio 500 Hz), conversión analógica-digital de 12

bits y portabilidad. El equipo en su conjunto permite el almacenamiento y posterior análisis de la señal cardíaca. Para mayor información ver Anexo 2.

Figura 9 Derivaciones para toma de electrocardiograma



Fuente: Modificado de Bioelectromagnetism, Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields (18)

Se utilizan tres de los cuatro canales de entrada analógica (A1→DI, A2→DII y A3→Precordial) configurando cada uno de la misma manera. Se selecciona en primera instancia el tipo de señal a adquirir como ECG (0.8-35 Hz), lo cual da un tratamiento pre-establecido considerando por defecto que la energía de la señal de entrada se encuentra concentrada principalmente en el rango de 0.5 Hz a 35 Hz. Se fija una ganancia de 2000v/v, se selecciona un offset de 0mV y se establece la frecuencia de acople AC de la seña de entrada en 0.5 Hz.

Se configuran tres filtros digitales de repuesta al impulso finita (FIR) de dos polos, el primero de tipo pasa-bajas con una frecuencia de corte de 66.5 Hz-, el segundo filtro pasa-bajas con frecuencia de corte de 38.5 Hz; finalmente un filtro supresor de banda para la frecuencia de 60 Hz.

Se configuran cuatro canales de cálculo (C1 – C4) de acuerdo con la ley de Einthoven para obtener las derivaciones DIII, aVR, aVL y aVF a partir de las derivaciones DI y DII, como se muestra a continuación.

$$\begin{aligned}
 aVR &= -\frac{DI + DII}{2} \rightarrow C2 = -\frac{A1 + A2}{2} & aVL &= \frac{DI - DIII}{2} \rightarrow C3 = \frac{A1 - C1}{2} \\
 DIII &= DII - DI \rightarrow C1 = A2 - A1 & aVF &= \frac{DII + DIII}{2} \rightarrow C4 = -\frac{A2 + C1}{2}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

2.4 Tomografía Cerebral

Para la adquisición de la imagen cerebral que muestra el tejido lesionado se recurre a los dos equipos de Tomografía Axial Computarizada (TAC) que posee el Hospital Universitario de Santander (HUS). Las descripciones de los equipos se pueden apreciar en la Tabla I.

Tabla I Características destacadas de los tomógrafos usados en la investigación		
Maniobra	Toshiba Helicoidal (TCH) X-Vision	Toshiba Helicoidal Aquilón 32L Multicorte (TCM)
Tipo de Adquisición	Toma cortes transaxiales desde 5 milímetros, la velocidad de la mesa es de 3 mm/giro.	Realiza una adquisición volumétrica a través de un rastreo continuo con un amplio haz de rayos X con una fila de detectores. Este TCM posee 32 filas de detectores, siendo capaz de adquirir hasta 32 cortes por vuelta.
Resolución Imagen	16 Bits	16 bits
Almacenamiento	Como protocolo para pacientes con ACV, 17 cortes cerebrales. Estas imágenes se pueden almacenar utilizando discos 3 ¼, los cuales por su capacidad almacenan hasta dos cortes de imagen cerebral, en formato ANALYZE .	Ya que la información de la imagen se encuentra en voxels se puede hacer análisis con datos volumétricos o con cortes transaxiales que puede determinar el médico radiólogo dependiendo del tipo de estudio que se lleva a cabo. Este tipo de TAC guarda las imágenes en formato DICOM , formato especialmente diseñado para el manejo de imágenes médicas, el cual contiene información del paciente y datos conducentes a la toma de este examen. Las imágenes por cada paciente se almacenaron cómodamente en un DVD.
Pixelado	512 * 512 pixeles	512 * 512 pixeles

Fuente: Autor

Figura 10 Tomógrafo Helicoidal Aquilón 32L del HUS



Fuente: Autor

2.5 Datos Clínicos

Todos los datos clínicos se encuentran archivados en fichas de variables clínicas, donde se almacena la información de seguimiento diario intra-hospitalario (desenlaces, escalas neurológicas) y son presentados en el Anexo 1. De igual modo, los datos se encuentran archivados en formatos de las variables clínicas extra-hospitalarias, en el Anexo1. Toda esta información se registra con el consentimiento informado de cada paciente.

→ Escalas neurológicas:

- NIHSS (National Institute of Health Scale Stroke)

Valoración del estado neurológico de la persona a través de evaluación motora, comprensión a órdenes, nivel de conciencia (apático, aislado, adormilado, letárgico, somnoliento, estuporoso, inconsciente, comatoso).

El estudio de Montaner y Álvarez ⁽¹⁹⁾ encontró que esta escala neurológica se correlaciona con la presencia de una obstrucción en la arteria cerebral media. Al igual que existe una buena correlación entre la puntuación de la escala NIHSS y el volumen del infarto cerebral medido mediante TAC ⁽¹⁹⁾ .

- BARTEL y RASKIN

La escala de Barthel evalúa el grado de discapacidad funcional, al medir cuanta dependencia tiene el paciente para desarrollar sus actividades básicas de la vida. La escala de Raskin modificado, aunque también mide la capacidad de realizar actividades básicas de la vida cotidiana, adicionalmente evalúa independencia en decisiones del paciente.

Estas dos últimas escalas, fueron aplicadas en la evolución intrahospitalaria para evaluar inicialmente si hubo algún grado de discapacidad ó pérdida de la autonomía después del primer evento de ACV y en la evolución extrahospitalaria de los mismos, para saber qué tanto mejoraron el grado de

discapacidad y autonomía del paciente a los 3 meses, a los 6 meses y al año. Estas escalas fueron hechas por teléfono a los cuidadores de los pacientes ó directamente a aquellos pacientes que al momento de realizar la escala se encontraban en condiciones de responderla. La puntuación específica de estas tres escalas se muestra detalladamente en el Anexo 1.

→ Otras variables clínicas: Dentro de la valoración clínica del paciente se registra historial de: inicio de síntomas, temperatura, edad, antecedentes de alcohol y tabaquismos, tensión arterial, presencia de fibrilación auricular, entre otras.

2.6 Base de Datos

La base de datos creada cuenta con pacientes que cumplen con todos los criterios de inclusión propuestos en la sección 2.1. Se realizó a partir de los formatos de ingreso de cada paciente los cuales fueron llenados debidamente por protocolos médicos. La Tabla II muestra en resumen la distribución en género de los pacientes que fueron capturados sin realizar el proceso de verificación de datos en consecuencia al protocolo de captura.

Tabla II Descripción de los Pacientes o Sujetos Incluidos en el Estudio

Sexo	Pacientes Con ACV	Cumplen Criterios Clínicos	Escalas Neurológicas	EKG	EKG Incluidos	TAC	TAC Incluidos
Hombres	57	35	42	80	33	16	11
Mujeres	89	65	79	50	57	28	26
Total	146	100	121	130	90	44	37

Fuente [Autor]

De los pacientes con TAC, 18 de estos fueron tomados con el tomógrafo Toshiba Helicoidal (TCH) X-Visión y 26 con el tomógrafo multiforme Toshiba Helicoidal Aquilón 32L.

La Tabla III muestra el desarrollo evolutivo que se le realizo al paciente durante un año, cada columna identifica el desenlace que presento el paciente dentro del estudio, junto con la edad promedio de los pacientes. Los datos fuera del hospital fueron obtenidos a través de llamada telefónica.

Tabla III Mortalidad de pacientes a lo largo de 1 año

Sexo	Mortalidad Intrahospitalaria	Edad Promedio	Mortalidad 3 Meses	Edad Promedio	Mortalidad 6 Meses	Edad Promedio	Mortalidad 1 Año
Hombres	4	74.25	6	76.33	2	89	1
Mujeres	10	73.8	11	73.36	1	75	0
Total	14	74.5	17	74.41	3	84.5	1

Fuente [Autor]

De estos pacientes se cuenta con 46 con TAC cerebral de los cuales cumplen con los criterios establecidos en el protocolo los que muestra la Tabla IV.

Tabla IV Pacientes con TAC

Sexo	Cumple criterios Clínicos	No Cumplen Criterios Clínicos	Sin EKG
Hombres	11	4	2
Mujeres	26	3	0
Total	37	7	2

Fuente [Autor]

De estos pacientes 39 cuentan con el estudio tomografico del cerebro correspondiente. La Tabla V muestra la mortalidad de estos pacientes en particular a lo largo del año de seguimiento.

Tabla V Mortalidad de pacientes con TAC a lo largo de 1 año

Sexo	Mortalidad Intrahospitalaria	Edad Promedio	Mortalidad 3 Meses	Edad Promedio	Mortalidad 6 Meses	Edad Promedio	Mortalidad 1 Año
Hombres	1	78	1	90	0	-	0
Mujeres	5	73.5	1	63	1	90	0
Total	6	74.5	2	76.5	1	90	0

Fuente [Autor]

En la Tabla VI se indica la distribución de estos pacientes teniendo en cuenta sexo y tipo de lesión.

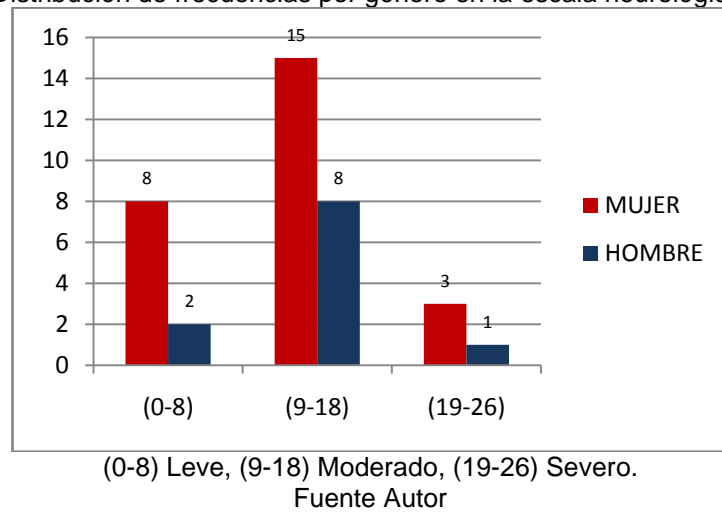
Tabla VI Tipo de Lesión

Sexo	Hemorrágico	Isquémico	Sin lesión
Hombre	3	6	1
Mujer	7	16	4
Total	10	22	5

Fuente [Autor]

La Figura 11 muestra la puntuación total de la escala neurológica de NIHSS teniendo en cuenta el sexo del paciente.

Figura 11 Distribución de frecuencias por género en la escala neurológica de NIHSS



Una de las variables clínicas con que cuenta la base de datos es la evolución dentro y fuera del hospital por un término de 3 meses. Esta evolución extra hospitalaria recolectó información tanto de escalas neurológicas como de mortalidad. Las Figuras 12 y 13 muestran el comportamiento de la evolución de los pacientes según escalas neurológicas de Bartel y Raskin respectivamente.

Figura 12 Distribución de frecuencias por género y puntaje de escala neurológica de Barthel.

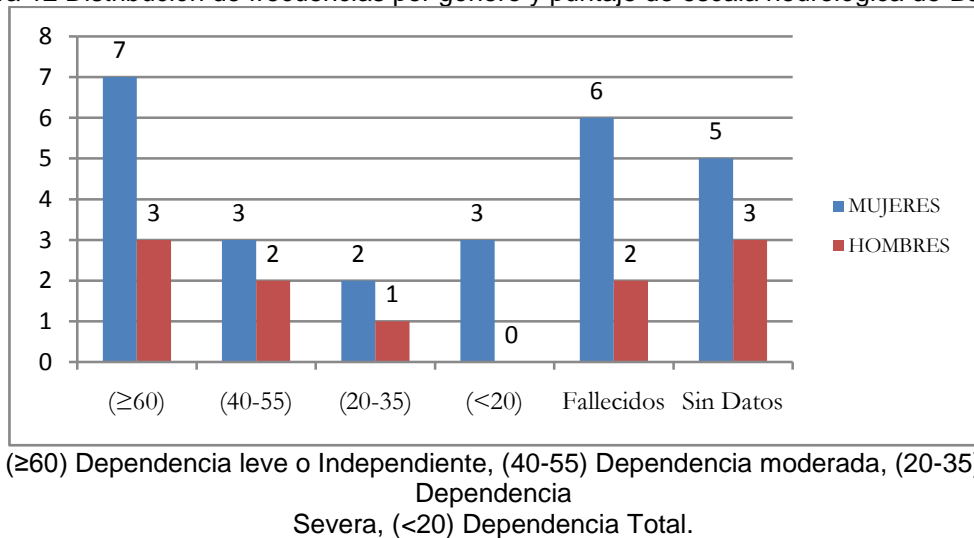
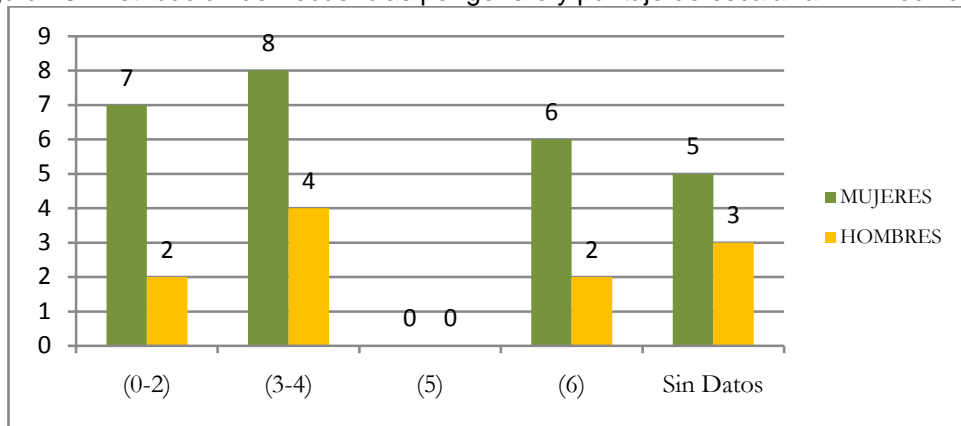


Figura 13 Distribución de frecuencias por género y puntaje de escala rankin modificada.



(0-2) Independencia, (3-4) Semidependiente, (5) Dependiente, (6) Muerte.

3. MEDICIÓN DEL CONTROL AUTONÓMICO DEL SISTEMA CARDIACO

La medición del control autonómico por medio del electrocardiograma se vale del cálculo de las variaciones entre latidos del corazón, por lo que se implemento un algoritmo que determine los accidentes característicos de una señal cardiaca como los puntos R, final de onda T e inicio del QRS.

El método que presenta mayor efectividad en cuanto a definición de puntos críticos como el punto máximo de la onda R, el punto mínimo de la onda Q, así como el mínimo de la onda S, se efectúa tomando en cuenta umbrales en los diferentes niveles de descomposición Wavelet ⁽²⁰⁾ y comparándolos entre sí para encontrar de esta forma los puntos máximos del complejo QRS que me darán información sobre tiempos y amplitudes de la señal cardiaca de la despolarización de los ventrículos.

La técnica implementada en esta investigación hace uso de la Transformada Wavelet (TW) de la familia Spline de orden 2 especial para determinar puntos máximos y mínimos de una onda, método recomendado por Martínez y colaboradores ⁽²⁰⁾. En trabajos previos como el de Olarte y Sierra (21) se recomienda el uso de esta familia wavelet en particular.

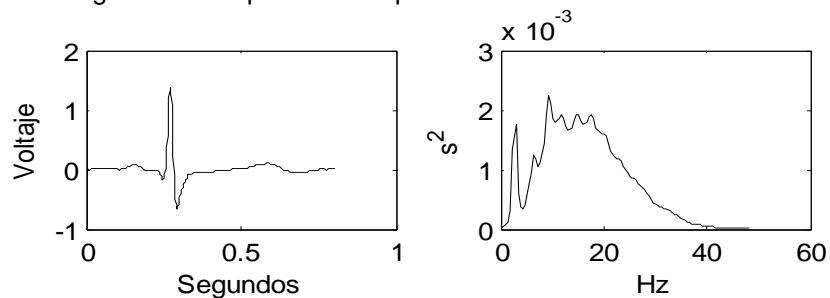
En investigaciones como la de Montero y colaboradores ⁽²²⁾ se muestra la implementación del algoritmo sugerido por Martínez donde se determinan los puntos máximos R-R con una efectividad del 98.8%.

Antes del proceso de detección de los picos R-R se realizan varias etapas de importancia para obtener un buen resultado en su localización, como lo son la determinación de línea base y filtrado. De estas etapas depende el buen resultado de la detección de los picos R a estudiar.

El electrocardiograma tiene componentes espectrales relevantes desde 1Hz hasta 150 Hz, donde se encuentran las componentes espectrales correspondientes a la onda T, la onda P y el QRS, cuyas bandas de frecuencia características se encuentran para el QRS entre 5-15Hz, para la onda T entre 1-6 Hz y para la onda P entre 1-5 Hz ⁽²³⁾ .

Las bandas de frecuencia que se quieren eliminar como lo son movimiento por respiración (0.15-0.3 Hz), por electromiografía (EMG-toda la banda), desviación línea base (0-0.8 Hz) y componentes de la tensión de alimentación (60 Hz), se aminoran utilizando un algoritmo basado en análisis multiresolución ⁽²²⁾ que permite la conservación de información esenciales para esta investigación (QRS y final de onda T) .

Figura 14 Componentes Espectrales de la Señal Cardíaca



Fuente [Autor]

La Figura 14 muestra la señal cardíaca en tiempo junto con sus componentes espectrales. Esta información permite la determinación de bandas espectrales de análisis para filtrado y posterior determinación de puntos característicos.

Para reducir ruidos producidos por línea base se utilizó la TW biortogonal de orden 6.8, como recomiendan Sánchez et al. (22) . Se realiza análisis multiresolución (AMR) hasta llegar al nivel 8 con la TW y a partir de este nivel se vuelve a reconstruir la señal obteniendo el electrocardiograma sin componentes espectrales indeseados.

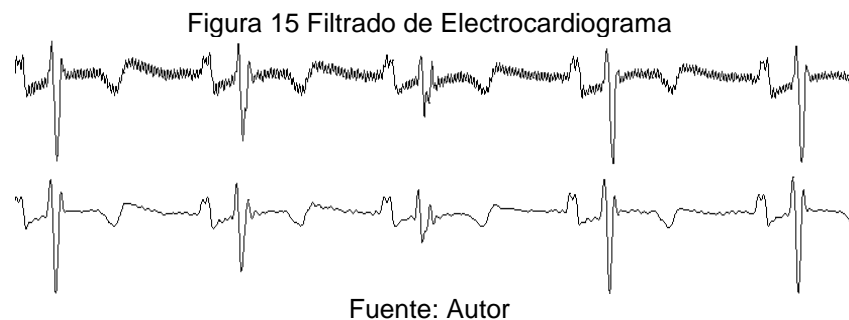
El filtrado del ruido EMG de la señal cardíaca se implementó utilizando un algoritmo de filtrado por umbralización universal como recomiendan Olarte y Sierra ⁽²¹⁾, donde el umbral se calcula mediante la siguiente Ecuación:

$$\lambda = \sqrt{2 * \log n} \quad (2)$$

Donde n es el numero de muestras en análisis , el valor de este umbral se escaló como recomienda Donoho ⁽²⁴⁾ por un valor σ el cual está representado por la desviación absoluta de la media (DAM) de la siguiente manera:

$$\sigma = \frac{DAM}{0.6745} \quad (3)$$

La wavelet escogida para llevar a cabo este filtrado fue la TW Biorotogonal 6.8 ya que en el trabajo mostrado por Sánchez *et al.* ⁽²²⁾ se muestran atributos como el de menor error cuadrático medio en el proceso de filtrado frente a otra familia wavelet como lo es la Daubechies. El filtrado se realizó en ventanas de duración equivalentes a un semiperiodo cardiaco de 1.2 segundos. Los resultados del filtrado y eliminación línea base se observan en la Figura 15.



3.1 Detección del QRS

Las características temporales del complejo QRS indican que el ancho más corto es de unos 60 ms (30 muestras) y el más largo de unos 110 ms (55 muestras) mientras que la onda R tiene una duración menor a 70 ms (35 muestras). Por lo que al hacer el AMR con el algoritmo Mallat se podrá llegar hasta el nivel 4 diádico de descomposición ⁽²⁵⁾.

Ya que las bandas frecuenciales del QRS están centradas entre 10 Hz y 25 Hz, el AMR conserva estas frecuencias hasta el cuarto nivel de descomposición. La wavelet más apropiada para lograr los requerimientos mencionados es la Spline de segundo orden la cual es recomendada por Olarte y Sierra (21). El principal inconveniente es que en el rango de frecuencias de 1 a 25 Hz también

se encuentran las ondas T y P, por lo tanto igualmente permanecerán en los distintos niveles de detalle analizados por la TW.

El eje central de la determinación de las ondas R es la especificación correcta del umbral de distinción de ondas. Martínez et al ⁽²⁰⁾ sugieren que este umbral esté asociado al valor RMS de la señal en cada nivel de descomposición. Estos umbrales están definidos como:

$$\begin{aligned}\varepsilon_{QRS}^j &= RMS(W_{2^j}X_{[n]}) \quad j = 1,2,3 \\ \varepsilon_{QRS}^4 &= 0.5 * RMS(W_{2^4}X_{[n]})\end{aligned}\quad (4)$$

Para la implementación de este algoritmo se siguieron las recomendaciones de Sánchez y colaboradores ⁽²²⁾ donde se indica la reducción de este umbral en el cuarto nivel de descomposición por un factor de $\frac{1}{2}$.

Etapas Involucradas en la detección del QRS:

El algoritmo implementado para detectar complejos QRS se basó en el implementado por Li et al donde se especifican procesos para determinar la ubicación de la onda R sin determinar el inicio ni el final del complejo (QS) ⁽²⁶⁾.

➤ Selección de las escalas características: Para determinar el nivel de descomposición donde se va a determinar el QRS se debe tener en cuenta la frecuencia de muestreo (puntos que definen el QRS), el ancho de banda de los filtros wavelet usados y las características propias de la señal electrocardiográfica.

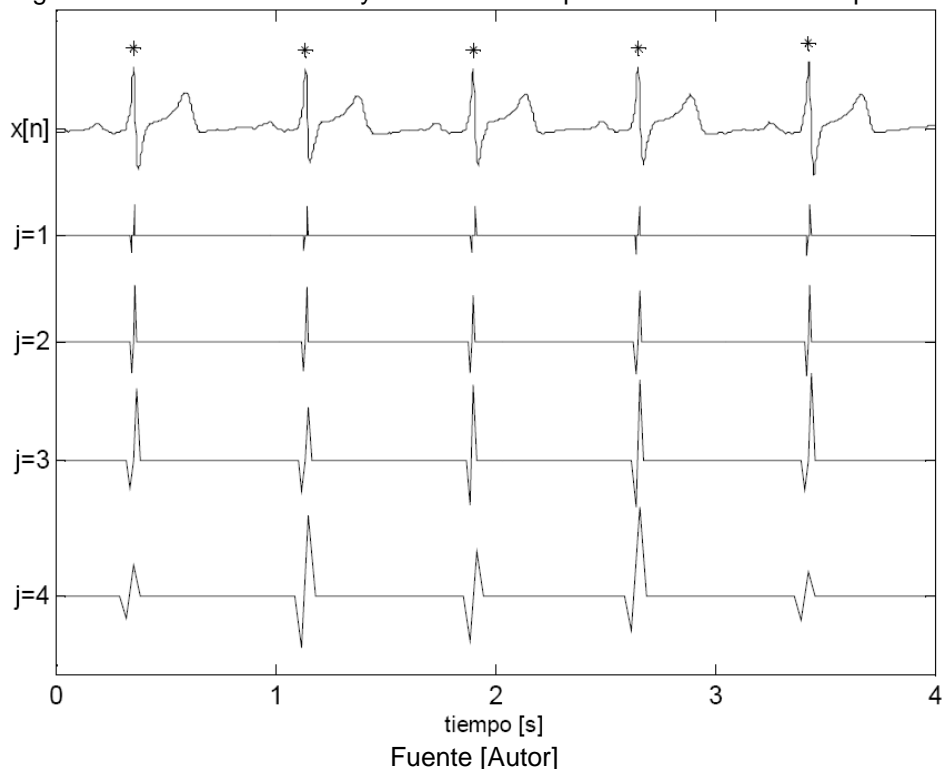
➤ Determinación de las líneas de módulos máximos: La detección de la onda R inicia a partir de la localización de los coeficientes Wavelet que superen un umbral ϵ en el cuarto nivel de descomposición, como se muestra en la Ecuación 4, subsecuentemente se inicia un proceso iterativo en los niveles inferiores tomado en cuenta la vecindad que estos tengan con respecto a los detectados en el cuarto nivel del AMR. De igual modo se retiran los coeficientes wavelet por debajo del umbral en cada nivel de descomposición. Se procede a eliminar las parejas de puntos mínimos –máximos aislados (puntos que no puedan formar pareja con su respectivo) o redundantes (más de una pareja al

redor de la duración normal de una onda R), este proceso se realiza en ventanas de 120 ms.

➤ Eliminación de líneas de módulos máximos redundantes: La onda R se caracteriza en su representación TDW por una línea de modulo máximo que por su amplitud se puede distinguir entre los diferentes parejas de máximos y mínimos correspondientes a las ondas P, T, Q y S; la existencia de estas ondas en un tiempo similar al mínimo de un semiperiodo de la señal ECG deben ser eliminados.

Se restringe la presencia, en una ventana de 300 ms, en un único modulo de máximo –mínimo para de esta forma eliminar los componentes impropios a la onda R, esta ventana de tiempo va variando según el semiperiodo medio del ECG en estudio. Ante presencia de extrasístoles o taquicardias no sostenidas, el tiempo de esta ventana se fijó en la mitad del valor medio de la distancia entre los dos últimos complejos detectados. La Figura 16 muestra cuatro descomposiciones de la señal original, de donde se determina el pico de la onda R.

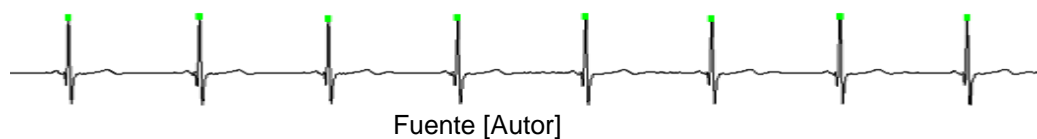
Figura 16 Módulos máximos y mínimos correspondientes a onda R respectiva



➤ Detección pico R.:

Al tener ubicada la pareja de módulos máximos y mínimos, correspondientes a la onda R, se halla el cruce por cero en el nivel Wavelet 1, donde este cruce corresponde a la localización temporal de la onda R. En la Figura 17 se observa la detección de la onda R.

Figura 17 Detección Onda R



3.2 Variabilidad de la frecuencia cardíaca

El estudio del funcionamiento del sistema nervioso autónomo en los últimos 20 años ha permitido conocer la influencia que este presenta sobre el sistema cardiovascular, al analizar el ritmo cardíaco se observen variaciones casi periódicas a distintas frecuencias, las cuales provienen del funcionamiento de dicho sistema ⁽²⁷⁾.

El origen de estas oscilaciones está mediado por los sistemas simpático y parasimpático ⁽²⁸⁾, componentes del SNA. Las altas frecuencias se generan debido a la excitación vagal (o parasimpático), mientras que las frecuencias bajas están causadas por las dos ramas del sistema nervioso autónomo ⁽²⁹⁾. La estimación espectral de la VFC es una de las posibles técnicas de análisis de estas oscilaciones.

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Ritmo y Electrofisiología ⁽²⁷⁾ establecen como estándar en estudios clínicos y fisiológicos el uso de registros de corta duración de 5 minutos procesados por métodos en el dominio de la frecuencia y registros de 24 horas analizados por métodos en el dominio del tiempo.

Para la estimación de la VFC, se debe, construir inicialmente un tacograma de comportamiento de variaciones de los semiperiodos de la onda R (detectados previamente). Estas fluctuaciones son las que modelan el comportamiento del SNA para controlar el comportamiento eléctrico del corazón a través del nodo-auricular.

La generación del tacograma debe considerar de forma especial aquellos valores que tengan como fuente datos ectópicos⁽³⁰⁾. Se sugiere suavizarlos con respecto a los valores de semiperiodos vecinos, lo cual limpiara la señal de valores extremos que enmascararían el verdadero comportamiento del SNA⁽³¹⁾.

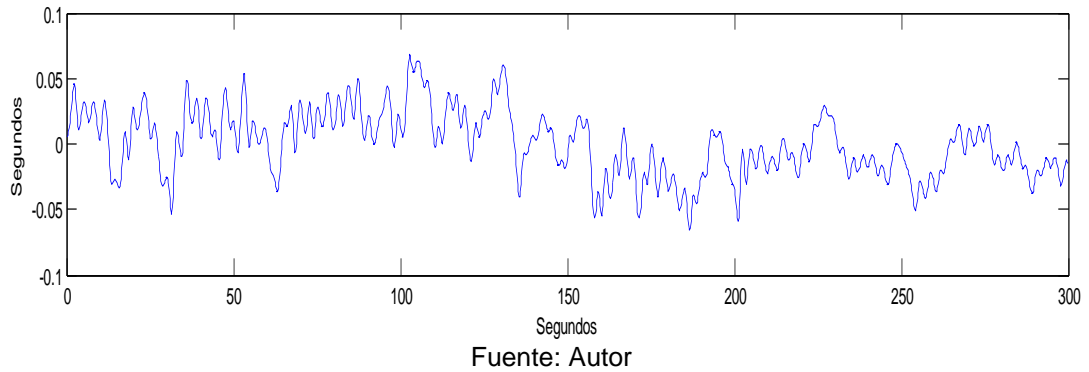
Tacograma

Esta señal se obtiene a partir de las variaciones temporales de los intervalos RR (ver Figura 15) y de esta se calculan directamente los componentes espectrales de la VFC. Para su construcción se adelantan los siguientes pasos:

- Conocida la localización del complejo QRS, se calculan los intervalos RR. A partir de estos tiempos se elaboran una serie de eventos discretos, relacionando el instante de ocurrencia del latido (R_i) con el intervalo RR definido por el mismo y su precedente ($R_i - R_{i-1}$).
- Para analizar espectralmente estos eventos discretos se debe realizar una interpolación sobre las muestras. Esta interpolación define la nueva señal de intervalos R-R con el mismo muestreo de la señal cardiaca, 500Hz. Para hacerlo se utiliza un interpolador cúbico Spline de orden 4 como se sugiere por Carvalho et al.⁽³²⁾.
- Luego de tener la señal muestreada a 500 Hz se procede a hacer un sub-muestreo acorde con la frecuencia máxima de latidos que pueda fisiológicamente mostrar un paciente. La frecuencia de latidos en pacientes sanos varía desde 1 Hz hasta 1.67 Hz y llega en pacientes con taquicardia ventricular a tener 2.5 Hz, por lo que teniendo en cuenta el criterio de Nyquist la frecuencia de muestreo debe ser de 5 Hz como mínimo⁽³²⁾.

A la nueva señal construida se le conoce como **tacograma** cuyo valor medio será la frecuencia cardiaca promedio, a esta señal se le realizan los cálculos de frecuencia para obtener las medidas de VFC. En la Figura 18 se muestra un tacograma típico.

Figura 18 Tacograma.



Calculo de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

A partir del tacograma generado de la señal cardiaca, se procede a hacer una estimación de componentes espectrales de las fluctuaciones que mostraría el comportamiento del SNA frente a la exigencia que demanda el corazón.

Los registros de duración de 2 a 5 minutos poseen básicamente tres componentes Para cuantificar el efecto de cada una de las fuentes se debe realizar, a priori, una separación del dominio espectral en bandas. Para registros de 5 minutos se suele separar el dominio espectral en tres bandas ⁽²⁷⁾:

- Banda de muy baja frecuencia (VLF) para frecuencias inferiores a 0,04 Hz.
- Banda de baja frecuencia (LF) para frecuencias entre 0,04 Hz y 0,15 Hz.
- Banda de alta frecuencia (HF) para frecuencias entre 0,15 Hz y 0,4 Hz.

Para cuantificar la potencia asociada a cada banda se calculo el área bajo la curva de la estimación espectral para la banda de interés ver Tabla VII.

Tabla VII Medidas de Variabilidad

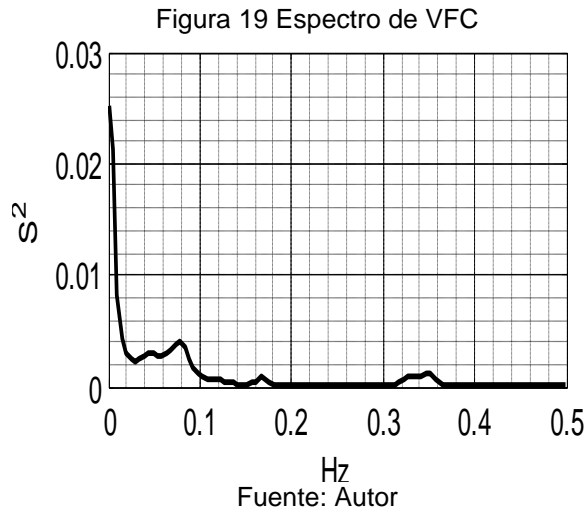
Variable	unidades	Descripción	frecuencias [Hz]
Potencia total 5 minutos	ms ²	Varianza de los intervalos RR	≈ ≤ 0.4
VLF	ms ²	Potencia en el rango VLF	≤ 0.04
LF	ms ²	Potencia en el rango LF	0.04-0.15
LF norm	un	Potencia LF en unidades normalizadas	
		$\frac{LF}{potencia\ total - VLF} * 100$	
HF	ms ²	Potencia en el rango HF	0.15-0.4
HF norm	un	Potencia HF en unidades normalizadas	
		$\frac{HF}{potencia\ total - VLF} * 100$	
LF/HF		Relación $\frac{LF[ms^2]}{HF[ms^2]}$	

Fuente [Sociedad Española de Cardiología⁽³³⁾.]

Las mediciones de las componentes de potencia VLF, LF y HF normalmente son dadas en valores absolutos de potencia (milisegundos al cuadrado), aunque también LF y HF pueden ser calculadas en unidades normalizadas (un), lo cual representa el valor relativo de la respectiva componente respecto a la potencia total sin tener en cuenta a VLF⁽³⁴⁾. Sin embargo a la hora de analizar e interpretar las mediciones es necesario contar tanto con unidades normalizadas como absolutas.

La actividad en la banda HF es debida a excitación vagal mientras que la asociada a las bandas de VLF y LF es debida a la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático⁽³⁵⁾.

Para el cálculo de los componentes espectrales de la señal a partir del tacograma, ya que deflexión no es periódica, se utilizan métodos paramétricos como el de Yule-Walker, como se recomienda Gallo y Farbiarz⁽³⁴⁾. Utilizando este método paramétrico se obtiene el espectro observado en la Figura 19, perteneciente a una persona normal.



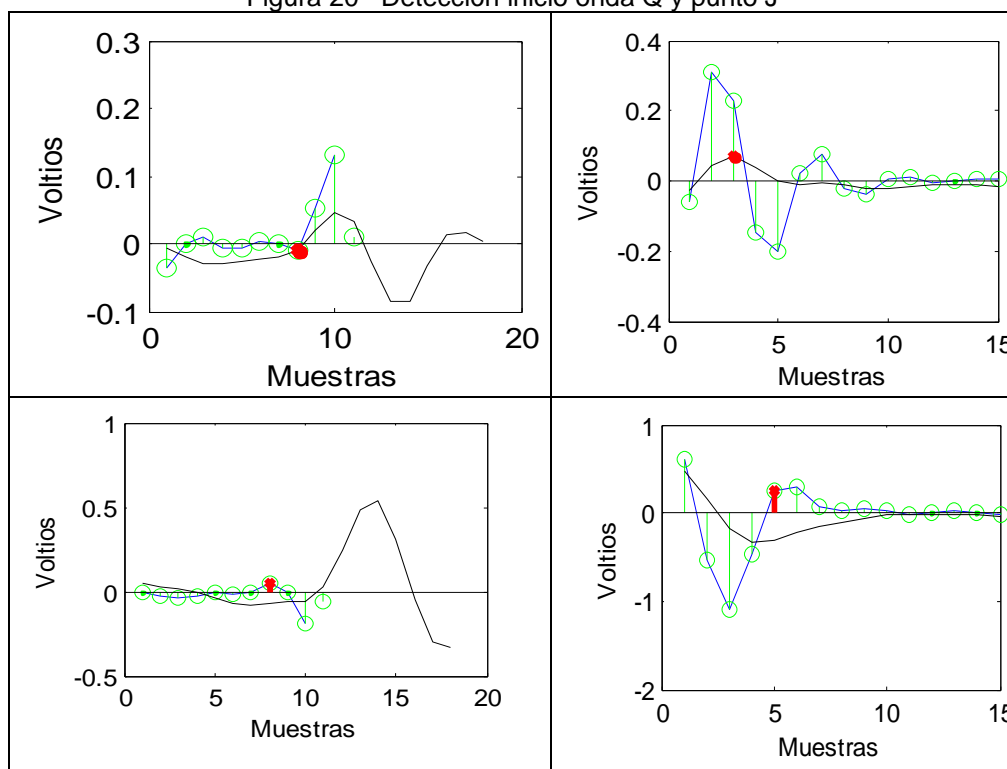
3.3 Detección inicio complejo QRS y final onda T

En trabajos previos como el de Páez y colaboradores⁽³⁶⁾ se sugiere el uso de la transformada Wavelet Spline de orden cuatro, para la determinación del inicio del QRS y el final de la onda T, en Martínez et al⁽²⁰⁾ se muestra que los componentes principales de la onda T se hallan en los rangos frecuenciales de 4Hz a 8Hz, de aquí que el análisis multiresolución debe llegar hasta el nivel cuarto, donde se centran los componentes de frecuencia principales de la onda T⁽²⁰⁾.

En cuanto a la determinación del pico de la onda Q ya que estas oscilaciones contienen frecuencias del rango 25 -30 Hz, se descompone la señal hasta el nivel dos utilizando la TW spline de cuarto orden⁽²⁰⁾.

Ya que con anterioridad se detectó el complejo QRS a partir de este se toma una ventana a la izquierda del pico R de 12 muestras (96 mS) en la TW correspondiente al segundo nivel de descomposición, en este nivel se procede a detectar el pico Q, tomándolo del cruce por cero más cercano al pico R, en la Figura 20 se muestra gráficamente la locación topográfica del evento mencionado para distinguir la localización de la onda en mención.

Figura 20 Detección inicio onda Q y punto J



Fuente: Autor

De igual modo para determinar el punto donde finaliza el complejo QRS en el nivel dos de la TW tomando una ventana a la derecha del punto R de 15 puntos,-correspondientes a 120 mS- se analizan los puntos de inflexión de la transformada, para encontrar que la detección del punto J corresponde al segundo máximo .

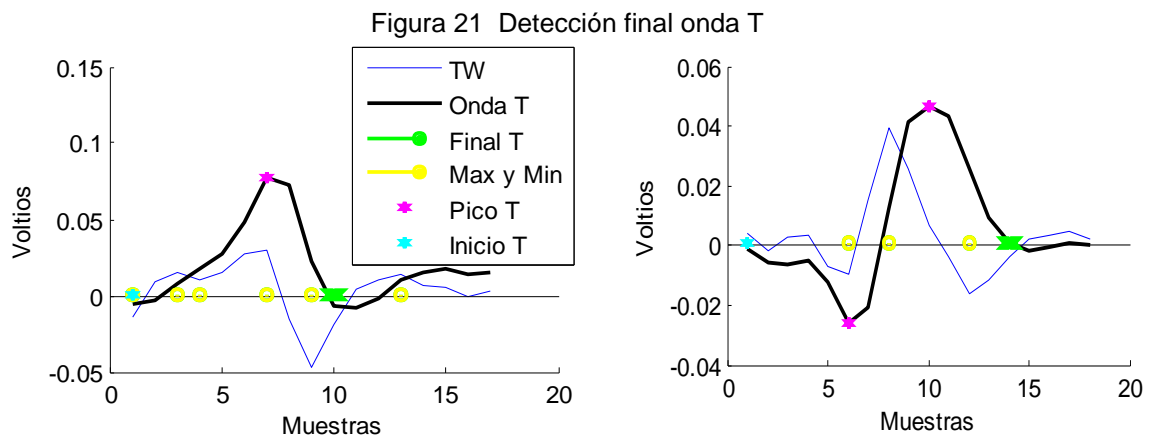
A partir del punto J detectado se crea una ventana cuyo ancho depende del tiempo entre RR el cual contiene la onda T en estudio. En consecuencia, utilizando umbrales como se indica en Martínez et al (20) se detecta el inicio de la onda T. Todo este análisis se lleva a cabo en el cuarto nivel de descomposición, donde a partir de las fluctuaciones de la onda se localizan puntos máximos y mínimos, en la Figura 20 se denotan de color amarillo, entre estos puntos de inflexión se determina si hay cruces por cero, de haberlos se toman todos los que superen un umbral el cual se recomienda en Martínez (20) que se indica en la Ecuación 5.

A partir de este umbral se determinan los picos de la onda T que pueden ser considerados como válidos para la morfología de la onda en estudio, en consecuencia los cruces por cero son estudiados para validar la pertenencia de un máximo de la onda.

$$\epsilon_T = 0.25RMS(W_{2^4x[n]}) \quad (5)$$

En este estudio, luego de determinar los puntos máximos de la onda T se realiza un proceso de confrontación comparando los dos puntos máximos bifásicos entre sí, descartando el que no supere un umbral con respecto al de mayor amplitud.

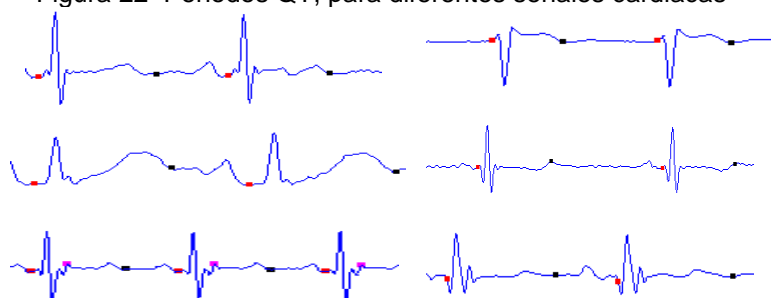
Para detectar el punto final de la onda T se realiza una exploración, después del último punto considerado como pico de la onda T, entre las marcas de puntos máximos y mínimos. De esta forma se determina el final de la onda T. La Figura 21 muestra gráficamente el proceso descrito anteriormente.



Fuente: Autor

Los resultados del algoritmo muestran una dependencia total con respecto a la forma de la onda T, ya que en algunas el final es muy imperceptible, esto unido a la pérdida de resolución de la detección, ya que el análisis se lleva a cabo en el cuarto nivel de multiresolución, se obtuvieron resultados como el que se muestra en la Figura 22, siendo el error en algunas mayor. Como se mostrará en el Capítulo 5, se analizaron 30 señales las cuales presentaron 9138 latidos de los cuales 192 fueron erróneos algunos de estos errores se presentaron en una sola señal.

Figura 22 Periodos QT, para diferentes señales cardiacas



Fuente: Autor

3.4 Dispersión QT

Para el cálculo de la dispersión del segmento QT se requiere determinar el tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T ver Figura 5. La dispersión del QT es la diferencia de mayor duración de QT y la de menor duración QT, entre las 12 derivaciones clásicas ^{(37) (38)}., ver Ecuación 6. Se le denomina QTd y para su medición es crítica la correcta discriminación del final de la onda T ya que de este valor en el tiempo se desprende el cálculo adecuado del final de la repolarización de los ventrículos.

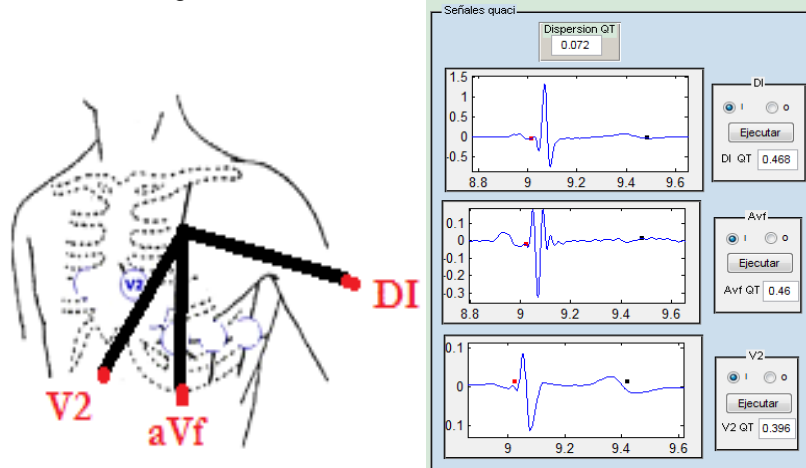
$$QTd = (QT_{min} - QT_{max}) \quad (6)$$

Dado que el intervalo QT está influenciado por la repolarización de las células, los cambios en la QTd están dados en gran medida por la heterogeneidad en la repolarización del corazón, que dependen de las características de la región y de la influencia del sistema autónomo en ella ⁽³⁹⁾ . Primordialmente esta medida pretende mostrar que alteraciones en general presenta el corazón en cuanto a su repolarización.

El instrumento de medida, usado en esta investigación, no tiene los canales de adquisición necesarios para esta prueba, en un estudio realizado por en el departamento de cardiología Del hospital Lariboisière, Paris ⁽³⁹⁾ , no se encontraron diferencias significativas si en lugar de calcular la medida en 12 canales, esta se tomaba en tres, pero cumpliendo con características topográficas específicas como la de quasi-ortogonalidad, se recomienda el uso de la derivación DI , precordial V2 y aVf para este cálculo; derivación con las

que cuenta este estudio. La Figura 22 muestra un semi- periodo de la señal en los tres canales sugeridos quasiortogonales.

Figura 23 Determinación dispersión QT



Fuente: Autor

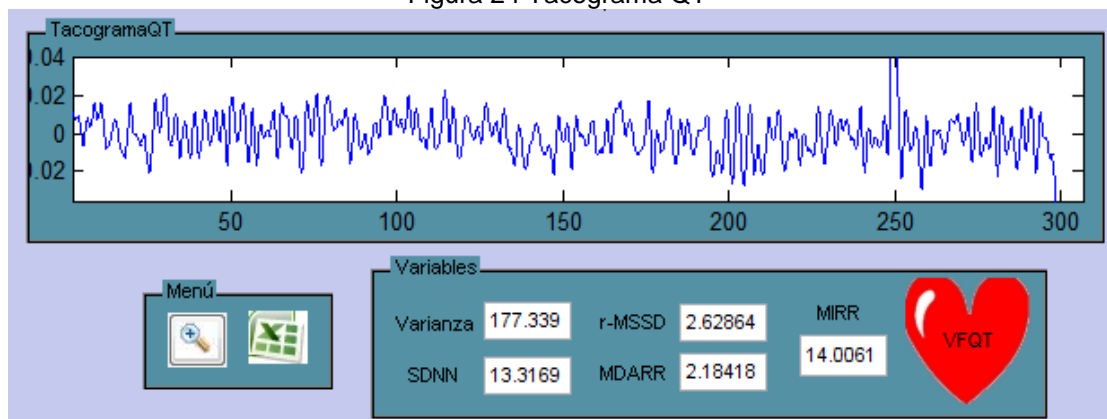
La Dispersión del QT es un índice asociado con inestabilidad eléctrica cardíaca, factor de riesgo para posibles arritmias ventriculares malignas. Los cambios en tiempos QT tiene como principal factor que altera su duración la frecuencia cardíaca, ya que la adaptación del tiempo de despolarización frente a un cambio abrupto de frecuencia cardíaca no es instantáneo. De aquí la importancia de relacionar las dos medidas, cambios en frecuencia cardíaca frente a los cambios en variaciones de tiempo del complejo QT.

3.5 Variabilidad del QT

La medida de variabilidad de complejo QT es complemento a la medida de VFC. Permite incluir en el análisis, el tiempo de repolarización y de despolarización de los ventrículos. Se ha encontrado asociación de esta medida con el síndrome de QT corto el cual se relaciona con muerte súbita familiar. Es importante reconocer este patrón ECG porque está relacionado con un alto riesgo de muerte súbita en los jóvenes, otros sujetos sanos ⁽⁴⁰⁾. En últimas investigaciones se encuentran que la variabilidad del QT está relacionada íntimamente con daño en el SNA ⁽⁴¹⁾.

Para el cálculo de esta medida se hace uso de la detección automática del comienzo del complejo QRS, el punto J y del final de la onda T, que se describió en la anterior sección, ver Figura 22. Determinado este tiempo, QT, se realiza un proceso igual al que se ejecuto para construir al tacograma para VFC (sección 3.2), esta señal se construye en base a los tiempos QT detectados a partir de los RR mostrados para el cálculo de la VFC. La Figura 24 muestra un tacograma típico de las ondulaciones propias a las variaciones de tiempo QT.

Figura 24 Tacograma QT

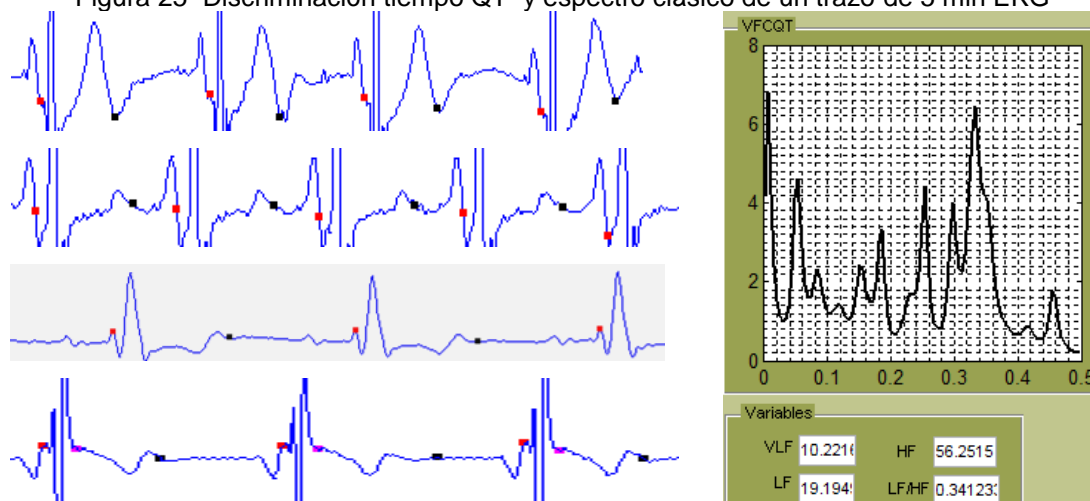


Fuente: Autor

Así mismo se calculan los componentes espectrales del tacograma QT a partir de la estimación espectral de Yule- Waker , usada para el cálculo de la VFC. En la Figura 25 se muestra un espectro clásico de variación espectral del QT durante 5 minutos. Este mismo trazo es utilizado para la estimación de variaciones entre los tiempos RR vistos en secciones anteriores.

De esta forma se cuenta con índices de variación RR y de sus respectivas variaciones en tiempos QT pretendiendo encontrar un índice relacionante, en el capítulo 5 se mostraran todas las medidas y se relacionaran estadísticamente.

Figura 25 Discriminación tiempo QT y espectro clásico de un trazo de 5 min EKG



Fuente: Autor

Discusión:

Dentro de la determinación de la VFC se encontró, de destacar, que la presencia de ectopias dentro del trazo electrocardiográfico altera críticamente la construcción del tacograma, hecho que afecta directamente los valores que modela la VFC (respuesta simpática y para-simpática). Se implementaron dos maneras de corregir esta pulsación no correspondiente a una respuesta del SNA, quitando el tiempo RR (ectopias sin compensar), o corrigiendo el latido ectópico por un promedio de tiempos entre latidos vecinos (ectopia compensada), de esta manera el tacograma no contendrá estos latidos ectópicos y se podrá calcular de esta forma la variaciones causadas por el SNA.

En la determinación del tiempo final de la onda T, valor crítico para el cálculo de la variabilidad del QT, se encontró que las diferentes formas de la onda T en el proceso de detección del valor final influyen directamente en su determinación, el tiempo final de la onda T en conclusión medirá indirectamente la forma que está onda presente.

El reto de calcular las magnitudes físicas que presentan el SNA en sus ramas para- simpática y simpática, por medio de la VFC implica no solo la correcta determinación de valores para su cálculo, sino también la correcta interpretación de ésta, y para conseguirlo se deben comprender los procesos fisiológicos que ocurren en el organismo que directa o indirectamente alteran la frecuencia cardíaca no siendo la causa de estas alteraciones daños en el SNA.

El cálculo de la VFC a partir de la señal cardíaca tiene muchos componentes que podrían alterar la discriminación adecuada de la modulación del SNA ya que en este sistema intervienen variados procesos fisiológicos los cuales afectan indirectamente en la modulación de la frecuencia cardíaca.

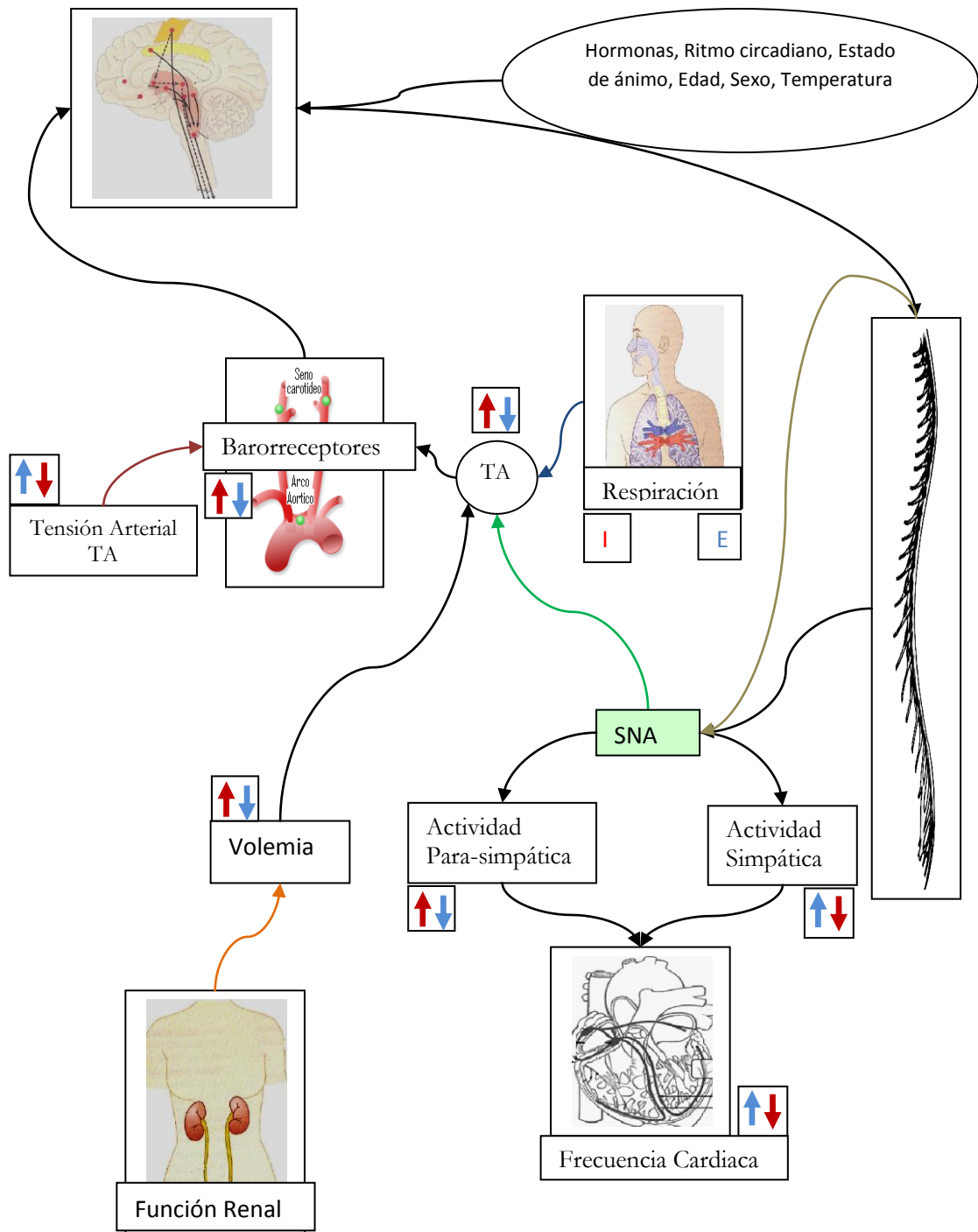
Al respirar por el movimiento mecánico se produce variación de la presión intratorácica, hecho que perturba el retorno venoso, el gasto cardíaco y por ende la presión arterial. Estos cambios son detectados por los barorreceptores^h los cuales provocan alteraciones en la actividad autónoma del corazón desencadenando variaciones en el ritmo cardíaco ⁽³⁵⁾.

En la Figura 26 se muestra cómo los diversos factores fisiológicos influyen la determinación del ritmo cardíaco, en el esquema por color se muestra que al aumentar o disminuir un estímulo se produce un reflejo en los demás procesos fisiológicos que alteran la frecuencia cardíaca.

Otro factor importante para contar con una medida fidedigna es a la hora de la toma del electrocardiograma controlar variables como posición de cuerpo y control de respiración, ya que éstas podrían afectar de una u otra forma la presión arterial y de esta forma finalmente la frecuencia cardíaca. De esta forma se podrá contar con una medida reproducible.

^hLos barorreceptores son Terminaciones nerviosas sensibles a la distensión que se oponen a los cambios bruscos de la presión arterial. Se encuentran localizadas en gran abundancia en las paredes de la arteria carótida interna y en la pared del seno aórtico.
Teoría de la retroalimentación barorrefleja Un cambio en la presión arterial -puede ser por la respiración- es detectado por los barorreceptores arteriales y en consecuencia al sistema nervioso central ajustando la frecuencia cardíaca, tanto por la acción vagal rápido y el más lento acción simpática tratando de amortiguar el cambio de presión arterial (35).

Figura 26 Factores Asociados a la dinámica de la frecuencia cardiaca



Fuente: Autor

El SNA, con sus ramas para-simpáticas y simpática tienen implicaciones en diferentes órganos del cuerpo en la Tabla VIII se resumen los compromisos de cada sistema sobre la fisiología de los diferentes órganos inervados.

Tabla VIII Efectos del sistema nerviosos autónomo sobre diversos organismos

ÓRGANO	EFFECTO ESTIMULACION SIMPATICA	EFFECTO ESTIMULACIÓN PARA-SIMPÁTICA
Pupila	Dilatada	Contraída
Glándulas sudoríparas	Sudoración Copiosa	Sudoración Palmas de la Mano
Miocardio	Aumento de la Frecuencia	Disminución de la frecuencia
Arteria Coronaria	Dilatación, Constricción	Dilatación
Bronquios	Dilatación	Constricción
Esfínteres	Aumento del Tono	Relajación
Hígado	Liberación de Glucosa	Ligero Aumento de la síntesis del glicógeno
Vejiga	Relajación ligera	Contracción
Pene	Eyaculación	Erección
Metabolismo Basal	Aumento hasta el 100%	Ninguno
Coagulación	Aumentada	Ninguno
Glucosa	Aumentada	Ninguno
Actividad mental	Aumentada	Ninguno
Musculo Esqueletico	Aumento de la Fuerza	Ninguno

Fuente: Tratado de fisiología medica Guyton – Hall, décima edición. Wc Graw Hill

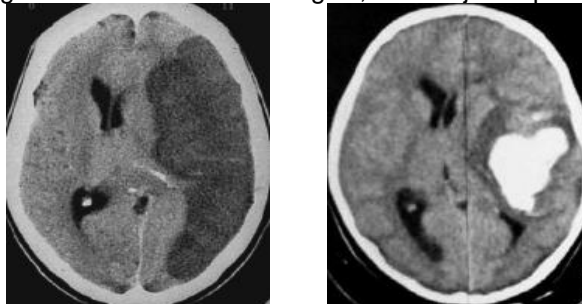
4. UBICACIÓN Y MEDICIÓN DEL DAÑO DEL TEJIDO CEREBRAL DEBIDO A UN ACV

Para la determinación del compromiso de la lesión cerebral debido al ACV el médico radiólogo requiere de herramientas que permitan medir, en este estudio utilizando la TAC, zonas que sean hipodensas las cuales debido a la abundante absorción de rayos X muestran el tejido de color grisáceo, debido a la acumulación de líquido (ACV isquémico). Del mismo modo requiere definir zonas hiperdensas las cuales presentaran poca absorción de rayos X mostrando la lesión de color blanco, rotura de un vaso (ACV hemorrágico) que indican zona del tejido cerebral afectado, ver Figura 27.

Esta información complementada con la ubicación en el cerebro permite calcular el daño neurológico por zonas. De esta manera se puede valorar de forma cuantitativa, el volumen y localización del daño en el cerebro después de un ACV en etapa aguda.

Para delimitar la región afectada dentro de zonas funcionales de la anatomía cerebral humana se utilizan planos de ubicación espacial, conocidos como coordenadas *Talairach* ⁽⁴²⁾, las cuales son aceptadas ampliamente por médicos neurólogos. Así mismo, para la determinación de la lesión se utiliza el algoritmo de segmentación de contornos activos de Sethian et al ⁽⁴³⁾, de esta forma se delimita la lesión sobre las coordenadas *Talairach* y se establece su volumen.

Figura 27 Izquierda: Tomografía de un ACV isquémico, con Tejido hipodenso. Derecha: Tomografía de un ACV hemorrágico, con Tejido hiperdenso .

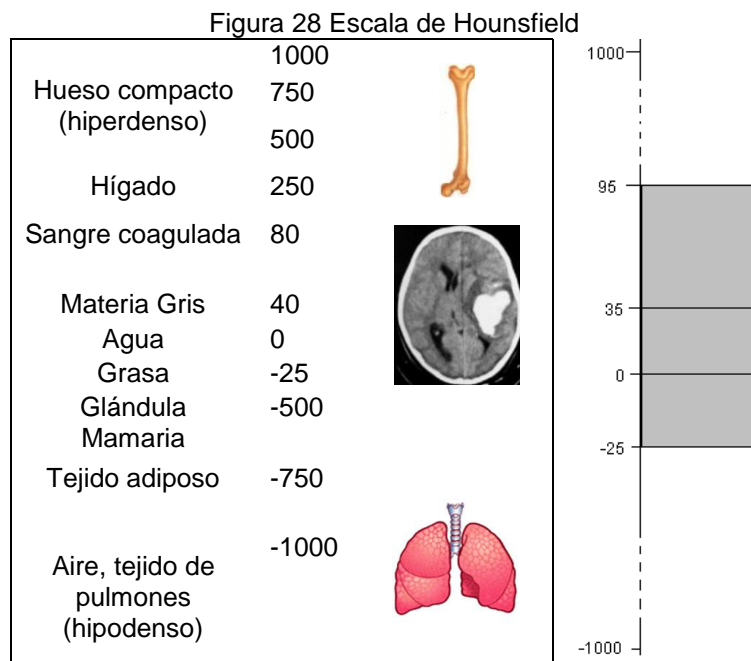


Fuente: Base de datos ACV, Autor

Estipular cuantitativamente y no cualitativamente el daño cerebral permite correlacionar el daño neurológico con el estado del SNA medido desde el corazón a través de la VFC, así como de la correlación con escalas neurológicas -las cuales determinan estado funcional del sistema nervioso. Dadas estas implicaciones, el presente trabajo de investigación ha involucrado todas estas variables. En estudios como el de Montaner et al ⁽¹⁹⁾ , se ha encontrado que a mayor puntuación en la escala neurológica de NIHSS se tendrá mayor volumen de tejido cerebral afectado por el ACV.

4.1 Escala de absorción de Hounsfield

En imágenes médicas, en especial para este estudio tomografías, cada color identifica una densidad de materia la cual está a las características físicas de los órganos del sujeto en estudio, por ejemplo se tiene de mayor a menor densidad Hueso, tejido sanguíneo, líquido libre en cavidades y finalmente lo menos denso son los pulmones (compuestos en su gran mayoría de aire), como muestra la Figura 28. Debido a esto es muy importante la comprensión de la representación en escala de grises de este formato de imagen.



La escala de color más usada fue desarrollada por Godfrey N. Hounsfield, ⁽⁴⁴⁾ quien obtuvo y registró la interacción de los rayos X con el cuerpo humano.

Visualizó diferentes tejidos a partir de la escala mostrada en la Figura 28, donde se aprecia que las estructuras a medir en este estudio, materia blanca, materia gris, sangre coagulada, agua, entre otras, se encuentran en el rango de -25 a 100 de intensidad UH de gamas de gris.

Los monitores y el ojo humano no pueden distinguir mas allá de 10 millones de colores RGB (16 tonalidades de gris) ver Tabla IX, ya que las imágenes del tomógrafo tiene resolución de 16 bits el número máximo de grises con que se cuenta es de 65.536 que en la escala RGB seria 281 billones de colores. Por esta razón se debe realizar un inventanado de contraste el cual contendrá colores pertenecientes a la gama de grises que representan el órgano en estudio, en este caso el cerebro humano.

Tabla IX Profundidad de color ⁽⁴⁵⁾

No Bits	Número máximo de colores	
	Escala Grises	Color RGB
1	2	8
2	4	64
4	16	4096
8	256	16.7 millones
12	4096	68.700 millones
14	16384	4.4 billones
16	65536	281 billones

La sustancia gris y blanca ⁽⁴⁶⁾, está en la escala de 30 a 40 UH por lo tanto se escoge el valor de 35 UH para el centro de la ventana de contraste y el ancho será de 120 UH, lo cual garantiza que la estructura en estudio será observada con claridad. En la Figura 28 se muestra la ventana de contraste, donde su centro depende de que estructura cerebral se quiere estudiar, por ejemplo si el estudio pretendiera determinar la calota –cráneo- cerebral, el centro de la ventana de contraste deberá colocarse alrededor de 200 UH.

4.2 Sistema de coordenadas Talairach

Para tener una percepción de los planos que forman las vistas del cerebro humano, la Figura 29 muestra de forma gráfica los tres planos principales que conforman la topología cerebral.

Figura 29 Cortes Axial (izquierda), Sagital (centro) y Coronal (Derecha) del cerebro humano

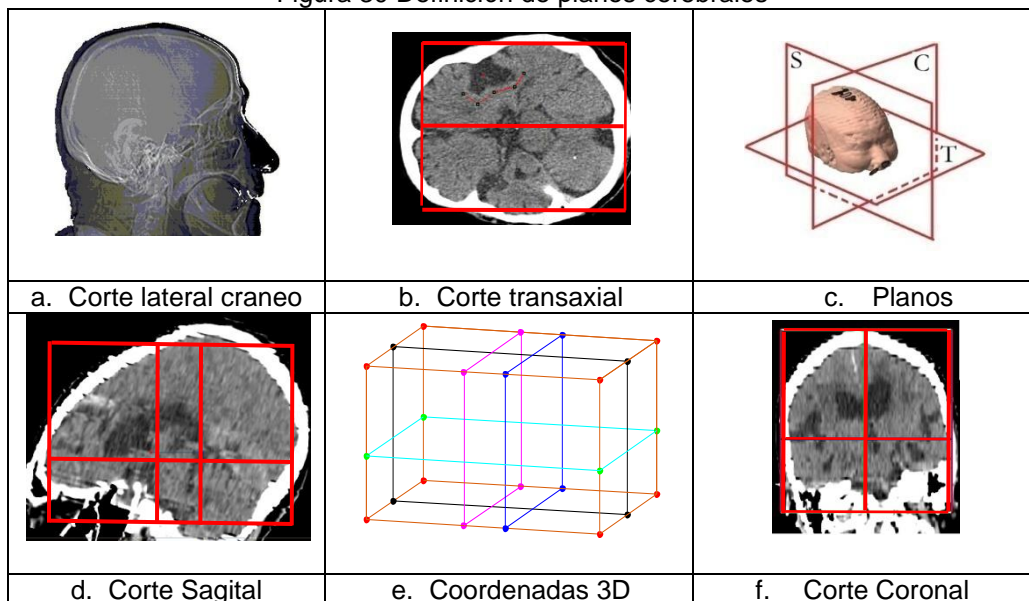


Fuente: Autor

Dentro de los sistemas que pretenden representar el cerebro humano, se encuentra la técnica de *Talairach* ⁽⁴²⁾, la cual pauta una serie de mapas cerebrales dentro de un sistema de coordenadas dependientes de dos puntos anatómicos de origen: la comisura anterior y la comisura posterior ⁽⁴⁷⁾.

La Figura 30 ilustra cómo en cada plano a partir de la definición de los puntos de origen se obtiene el sistema completo de coordenadas en 3D de Talairach, que se monto en la presente investigación.

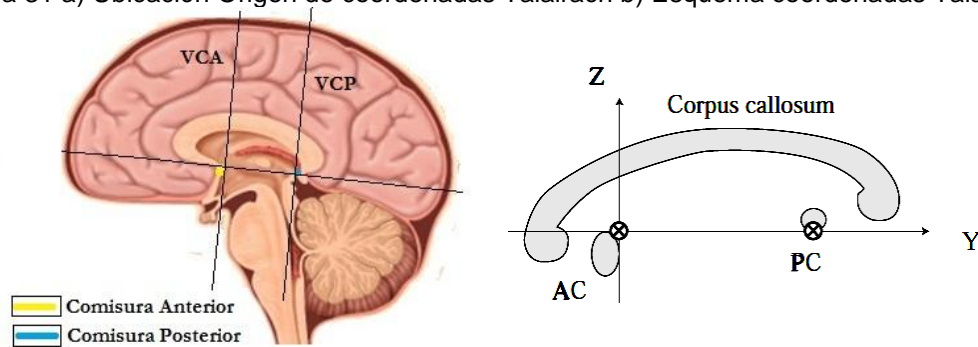
Figura 30 Definición de planos cerebrales



Fuente: Autor

Para ubicar estos dos puntos se debe realizar un corte sagital en la división de los dos hemisferios cerebrales, donde se podrá observar como muestra la Figura 31 los dos puntos que demarcan las coordenadas iniciales del sistema. La Figura 31a muestra la localización de los puntos referencia como del plano horizontal que conforman. Por su parte, la Figura 31b especifica un esquema que permite identificar claramente los puntos referencia de las coordenadas *Talairach*.

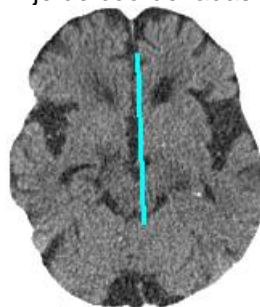
Figura 31 a) Ubicación Origen de coordenadas Talairach b) Esquema coordenadas Talairach



Fuente: Modificado de atlas Netter

Una vez definida la línea divisoria de los dos hemisferios (izquierdo y derecho, Figura 32), se obtiene el corte sagital de esta sección, corte de donde se procede a localizar los dos puntos comisurales ⁽⁴⁷⁾. Una vez ubicada la parte posterior de la comisura anterior (línea vertical comisura anterior VCA) y la parte anterior de la comisura posterior (línea vertical comisura anterior VCP), se demarcan dos líneas perpendiculares a la recta que los une, como se indica en la Figura 31.

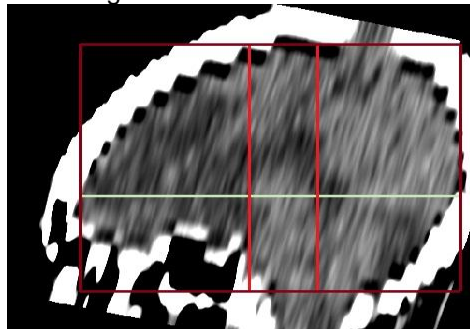
Figura 32 Eje de coordenadas Talairach



Fuente: Autor

La reconstrucción del plano sagital mediante TAC cerebral utilizando 17 cortes entrega un resultado visual difuso el cual dificulta la definición de las estructuras anatómicas que definen el origen de coordenadas Talairach: comisura anterior y comisura posterior. Este inconveniente se solventó tomando los 17 cortes y realizando una interpolación entre cortes, en la pared sagital. Proceso que genera un suavizado de la imagen, determinando planos intermedios entre corte y corte, de tal modo que se distinguen de mejor forma estructuras de importancia para establecer los puntos referencia de las coordenadas Talairach. La Figura 33 muestra una vista sagital donde se definen los ejes origen de las mencionadas coordenadas.

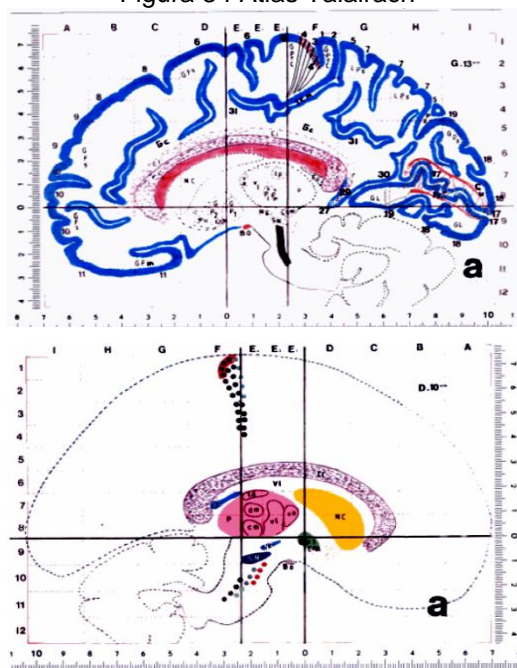
Figura 33 Corte sagital mediante TAC cerebral de 17 cortes



Fuente: Autor

En la Figura 34 se indica la definición de las coordenadas sobre el mapa *Talairach* en un corte sagital, se observa la relación de ubicación geométrica con las estructuras anatómicas que conforma cada posición, dentro de un plano cartesiano que indica numéricamente y alfabéticamente la posición de las diferentes estructuras cerebrales.

Figura 34 Atlas Talairach ⁽⁴²⁾



Fuente: Atlas Talairach

Luego de definir el origen de los ejes se define una rejilla que contiene todo el cerebro, y en la cual estarán representadas las diferentes zonas con la posición que indican las coordenadas cartesianas Talairach. La construcción de la rejilla se hace teniendo en cuenta las siguientes indicaciones ⁽⁴⁷⁾:

1) Para vistas sagitales, Figura 35a:

Líneas verticales:

- ✓ Desde la línea VCA hasta el punto más anterior de la corteza frontal de cerebro (AF) se demarcan cuatro zonas de igual tamaño.
- ✓ Desde la línea VCP hasta el punto más posterior de la corteza occipital del cerebro (PO) se delimitan cuatro zonas de igual tamaño.
- ✓ Entre las líneas VCA y VCP se definen tres zonas de igual tamaño.

Líneas horizontales:

- ✓ De la línea horizontal definida por CA y CP se trazan líneas paralelas, hasta el punto más alto de la corteza parietal del cerebro (UP), las cuales dividirán el cerebro en 8 zonas de igual tamaño.
- ✓ De la línea horizontal definida por CA y CP se trazan líneas paralelas, hasta el punto más inferior de la corteza temporal del cerebro (IT), las cuales dividirán el cerebro en 4 zonas de igual tamaño.

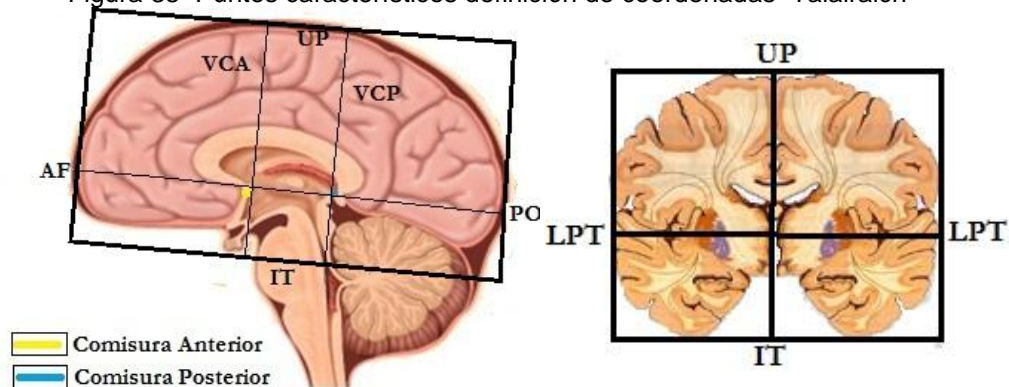
2) Para vistas coronales, Figura 35b:

Líneas verticales:

- ✓ Desde la línea media del cerebro se hace la división en cuatro zonas equidistantes hasta el punto más lateral parieto-temporal (LPT) en ambos lados del cerebro.

De esta forma queda demarcada la rejilla en los tres ejes cartesianos contiene al cerebro, y demarca por medio de los mapas *Talairach*, ver Anexo 3.

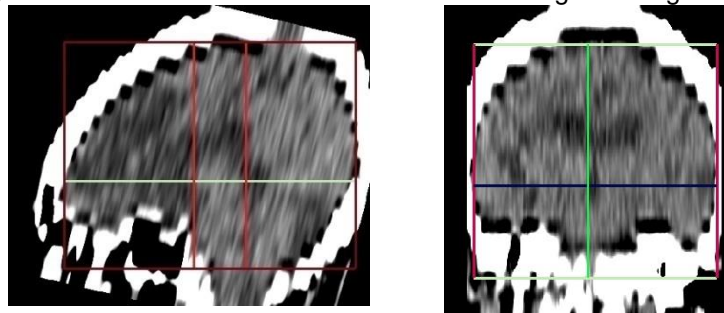
Figura 35 Puntos característicos definición de coordenadas Talairach



Fuente: adaptado de atlas Netter

Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos se implementaron diferentes herramientas en el software diseñado. El usuario a través de inspección simple sobre una imagen TAC perteneciente al estudio, pueda generar el origen de las coordenadas, así como la ubicación de los puntos cardinales del cerebro descritos anteriormente. A partir de la ubicación se monta toda la rejilla sobre la tomografía. En la Figura 36 se aprecian detalles de las maniobras de definición de coordenadas.

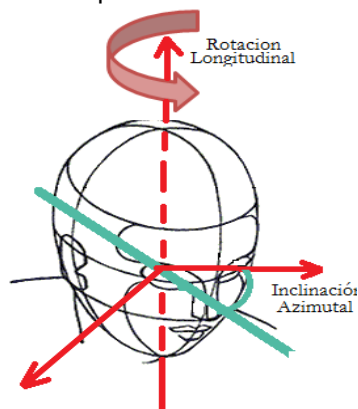
Figura 36 Definición de coordenadas sobre la imagen tomográfica



Fuente: Autor

Al situar el cerebro dentro de las coordenadas descritas, se debe analizar la posición de la cabeza del paciente mientras se le realiza el examen tomográfico, ya que este puede mostrar inclinación longitudinal (orientación Izquierda-Derecha) o una inclinación azimutal (latitud Norte-Sur), como se puede apreciar en la Figura 37.

Figura 37 Orientación del paciente durante un examen tomográfico

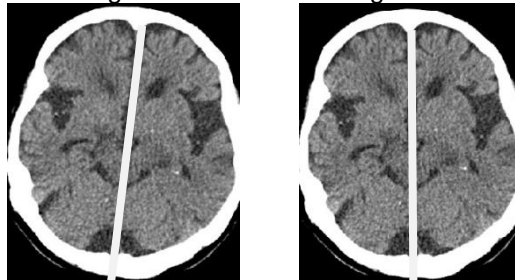


Fuente: Autor

Para establecer la inclinación longitudinal se tuvo como plano de referencia la división de los dos hemisferios cerebrales, al demarcar por donde pasa esta línea media se define la inclinación y posterior rotación de la imagen hacia la derecha o a la izquierda dependiendo del ángulo de inclinación. Ver Figura 38.

Para contemplar la inclinación azimutal, se parte de la definición de la línea intercomisural definida por Talairach, (línea de unión entre los puntos CA y CP en Figuras 30 y 34). Esta es la referencia usada para todas las imágenes recolectadas en este estudio, como se muestra en la Figura 39.

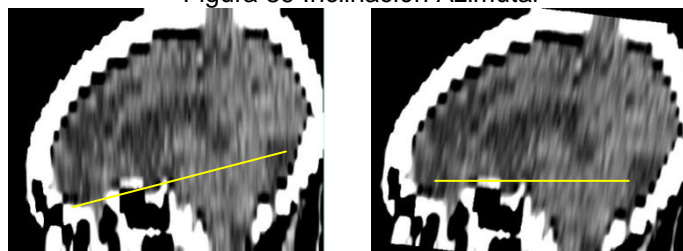
Figura 38 Rotación Longitudinal



Fuente: Autor

A partir de la definición de esta inclinación se inicia un proceso de interpolación entre cortes de las imágenes transaxiales con que se cuenta sabiendo que cada pixel tiene una longitud de 0.4 mm. Al generar esta hipermatriz se puede solicitar el número de cortes transaxial que se desee para la determinación del tejido segmentado a ser estudiado.

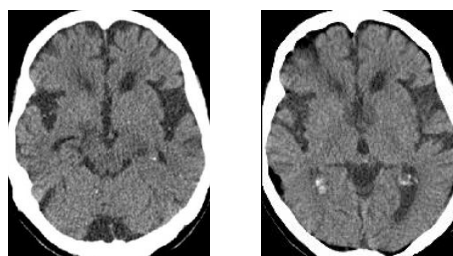
Figura 39 Inclinación Azimutal



Fuente: Autor

Al hacer las interpolaciones se obtienen, como se observa en la Figura 40, un corte original y un corte sobre la misma altura, con leves cambios, ya que esta imagen interpolada muestra componentes debidos a rangos de gris entre los dos cortes originales, y muestra cambios originados de la rotación azimutal.

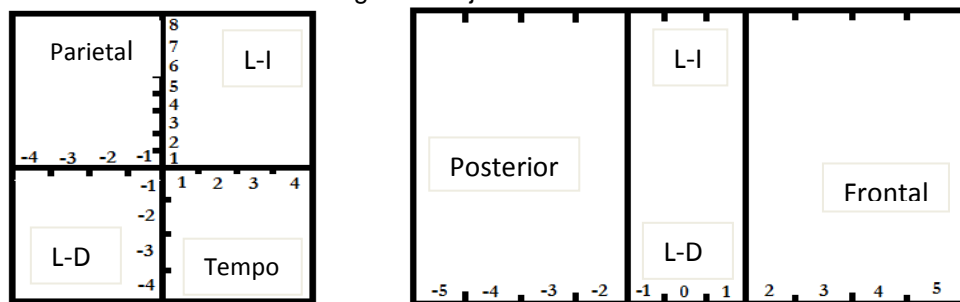
Figura 40 Corte Transaxial luego de la rotación azimutal



Fuente: Autor

Ya sistematizados los parámetros de coordenadas se continúa definiendo el plano de ejes, siendo la primera componente coordenada X, la cual muestra que tan lateral se encuentra el tejido en estudio, desde el lado más derecho (L-D) , hasta el lado más izquierdo (L-I), el siguiente componente Y indica que tan temporal o parietal se encuentra la zona estudiada, mientras que la coordenada Z indica cuan posterior o frontal es la localización, de esta manera se cuenta con las coordenadas cartesianas completas (X,Y,Z), como se muestra en la Figura 41.

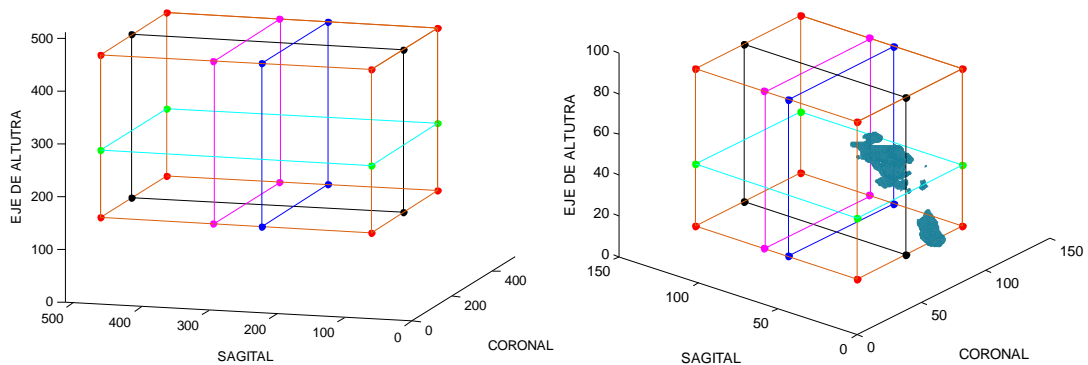
Figura 41 Ejes coordenados



Fuente: Autor

Con la definición anterior de ejes coordenados se introduce la zona en estudio al plano en 3 dimensiones, para observar la localización del tejido sobre las coordenadas Talairach como muestra la Figura 42.

Figura 42 Coordenadas Talairach en 3D



Fuente: Autor

Teniendo en cuenta todas las anteriores indicaciones, el software recorre en los cortes coronales -desde la parte más frontal a la parte más posterior- todos los pixeles de la hipermatriz que contiene los datos pertenecientes a las interpolaciones propias al corte coronal, orientándolos cada uno de ellos apropiadamente para representarlos en coordenadas Talairach.

Conociendo el número de píxeles por cada componente de coordenada y cuando mide el voxel correspondiente (0.4mm X0.4mm X0.4mm), se obtiene la localización y la medida volumétrica de la lesión en su totalidad. La Tabla X muestra un ejemplo típico de determinación de localización y volumen total de lesión.

Tabla X Medidas de localización y volumen de lesión

DER-IZQ ^b	PAR-TEMP ^d	FRON-POST ^z	VOLUMEN Cm ³	VOLUMEN TOTAL
3	-1	2	1,142784	
4	-1	2	0,069632	
2	-2	3	0,094208	
2	-1	3	0,323584	
3	-2	3	0,585728	
3	-1	3	3,289088	
4	-1	3	0,401408	
2	-2	4	0,036864	
2	-1	4	0,258048	
3	-2	4	0,376832	
3	-1	4	0,561152	
3	-2	4	0,045056	
3	-1	4	0,417792	7,139328

b coordenada lateral derecha-lateral izquierda, *d* coordenada Parietal-Temporal
z coordenada Frontal - Posterior

Fuente: [Autor]

Para el cálculo de los volúmenes por cada zona, columna 4 en Tabla X, ya que se tiene la ubicación de cada pixel dentro de la rejilla al valorar cada voxel para calcular el volumen total se clasifica cada voxel dentro de cada coordenada para así tener los volúmenes parciales y totales de la lesión.

4.3 Algoritmo de segmentación: Contornos Activos Level set (Sethian).

Ya que en un ACV las áreas lesionadas muestran bordes difusos, no claramente definidos, se debe contar con un algoritmo capaz de identificar los tenues cambios de contraste entre el tejido cerebral normal y el tejido lesionado.

El algoritmo elegido es el de *level set* de Sethian⁽⁴³⁾ ya que este muestra una región creciente debido a los cambios del gradiente de escala de grises, el cual permite apreciar cómo los contornos del tejido lesionado se propagan sobre la

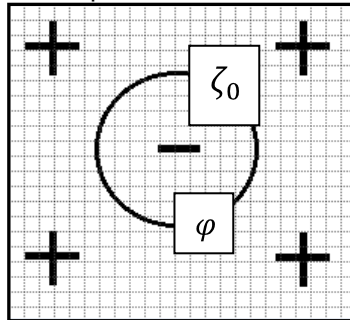
masa cerebral. Este algoritmo es apropiado cuando los bordes son borrosos como lo que muestra una tomografía cerebral en un ACV.

$$\varphi_{(x,t_0)} = \bar{d}_{(x,\zeta_0)} \quad (7)$$

$$\bar{d} = \begin{cases} +d_{(x,\zeta_0)} & \text{si } x \text{ esta fuera de } \zeta_0 \\ -d_{(x,\zeta_0)} & \text{si } x \text{ esta dentro de } \zeta_0 \end{cases} \quad (8)$$

El algoritmo inicia creando un conjunto primario de datos de distancias, Ecuación 7, dentro de una superficie circular como muestra la Figura 43. Estos datos se definen de forma tal que su valor corresponde a la distancia de cada pixel al borde. Como indica a la Ecuación 8, se coloca signo negativo a pixeles dentro de la forma a delinear. Por su parte, pixeles por fuera de la región en estudio tendrán valor de distancias positivas.

Figura 43. Condición inicial para el delineamiento por contornos activos

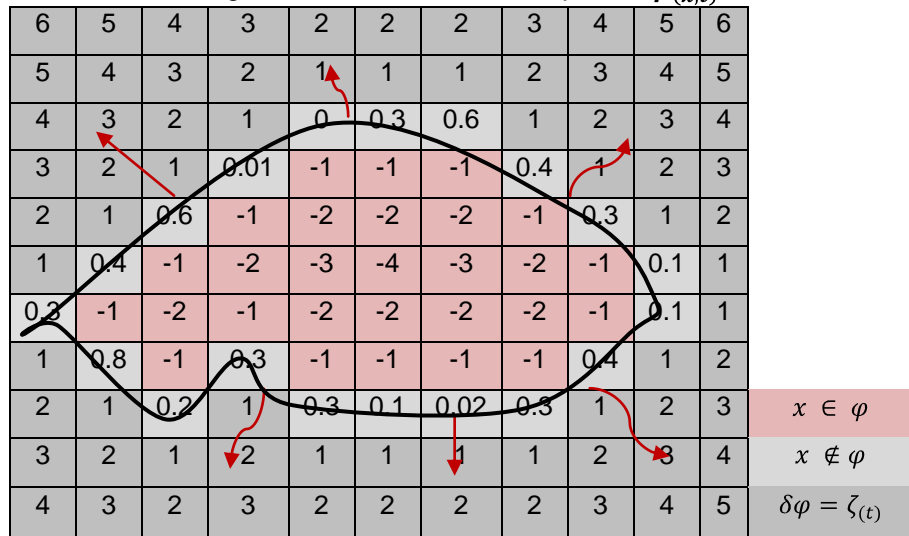


Fuente: Autor

A partir de la función de distancias se genera una familia de curvas definidas por los límites de la función $\varphi_{(x,t)}$, la cual se muestra en la Ecuación 9, una iteración de esta se ejemplariza en la Figura 44, donde se aprecian los valores que de cada pixel y las distintas fuerzas que determinan la forma de la curva límite de $\zeta_{(t)}$.

$$\varphi_{(x,t)} = \begin{cases} < 0 & \text{Si } x \in \varphi \\ > 0 & \text{Si } x \notin \varphi \\ 0 & \text{Para } x \in \delta\varphi = \zeta_{(t)} \end{cases} \quad (9)$$

Figura 44. Iteración función espacial $\varphi(x,t)$



Fuente: [Autor]

La dinámica de esta familia de curvas se ajusta mediante la Ecuación 10, donde a través de una Ecuación en diferencias se modela el movimiento de la curvatura dependiendo de la topología de la imagen en análisis ⁽⁴³⁾.

$$\varphi_{i,j,k}^{n+1} = \varphi_{i,j,k}^n - \Delta t [\max(F_{i,j,k}, 0) \nabla^+ + \min(F_{i,j,k}, 0) \nabla^-] \quad (10)$$

De esta Ecuación se estudia la función F, la cual está definida como la fuerza de cada pixel en la imagen, esta función determina los contornos o límites que demarcan los diferentes contrastes que conforman una imagen, ver Figura44. Esta función de fuerza o velocidad de la imagen comprenden dos tipos de energía: una interna y fuerza externa.

La fuerza interna se debe a la energía propia de geometría de la forma que se está delimitando y su definición inicia con el vector normal a la curva en estudio, como muestra la Ecuación 11; a partir de esta definición se toman las variaciones del vector normal -divergencia- de este vector en toda la curva cerrada, ilustración que se aprecia con la Ecuación 12.

$$\vec{n} = \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \quad (11)$$

$$k = \nabla \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} = \frac{\varphi_{xx}\varphi_x^2 - 2\varphi_x\varphi_y\varphi_{xy} + \varphi_{yy}\varphi_x^2}{(\varphi_x^2 + \varphi_y^2)^{3/2}} \quad (12)$$

A la fuerza interna también se denomina fuerza entrópica, la cual mide la energía de la forma del objeto. Esta fuerza tiene en cuenta los distintos dobleces que tiene la curvatura creciente de la detección del límite de la lesión. En Sethian ⁽⁴³⁾ se define la fuerza o velocidad entrópica como lo indica la Ecuación 13 donde se denota la constante ϵ , la cual al ser mayor que cero hará que la Ecuación sea estable, sin un crecimiento desbordado.

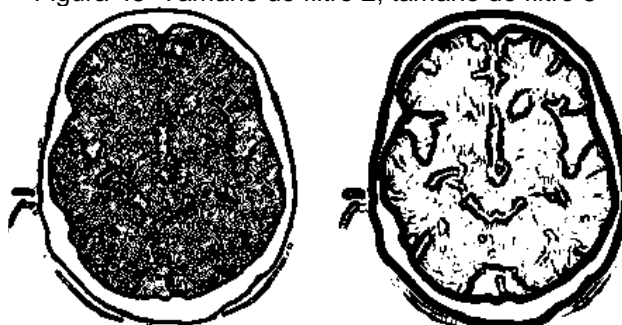
$$F = (1 - \epsilon k) \quad (13)$$

Para la aplicación en estudio se realizaron varios experimentos encontrando que el valor más apropiado de ϵ está alrededor de 0.075, mostrando más rapidez de convergencia sin volverse inestable.

Para la fuerza externa o de expansión se cuenta con dos ecuaciones que modelan un criterio de parada para el algoritmo de *level set*, ambas ecuaciones dependen de un suavizado previo, el cual se realiza con un filtro gaussiano, como muestra la Ecuación 14, este proceso depende de la varianza que se quiera ajustar dentro de la imagen, haciendo que la tonalidad de la tomografía exponga cambios suaves o abruptos de tal modo que la delimitación de bordes sea más definida.

Otro factor a destacar es el tamaño del filtro que se utiliza para hacer el proceso, ya que de este dependerá la capacidad de suavizado por área, el cual determina el espesor de los bordes que muestren cambios en escala de grises, como se muestra en la Ecuación 14. En la Figura 45 se aprecia el resultado para dos tamaños extremos de filtros usados, el tamaño de filtro utilizado o sugerido es 3.

Figura 45 Tamaño de filtro 2, tamaño de filtro 5



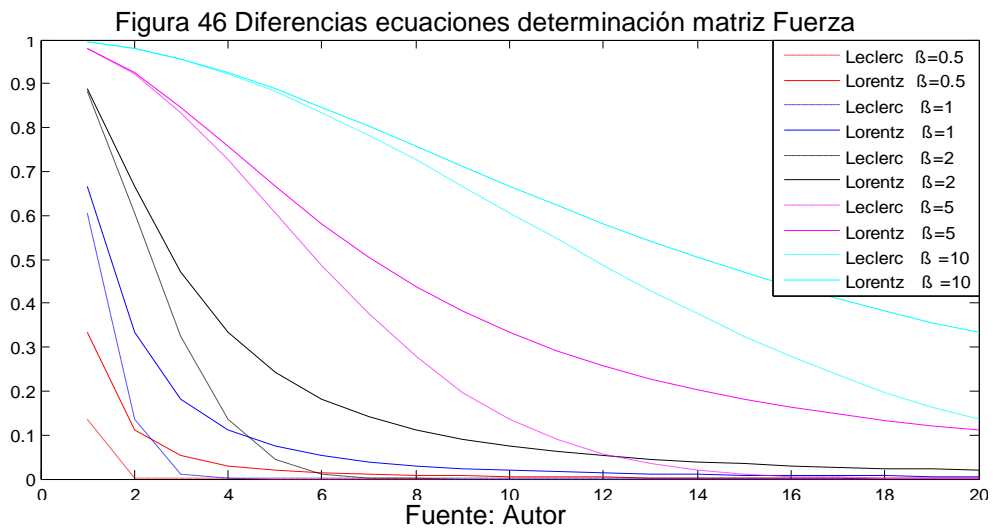
Fuente Autor

$$Stac = \text{Tamaño Filtro} \frac{\sigma F_{Externa} Gauss(tac)}{\quad} \quad (14)$$

Para determinar a partir de la tomografía suavizada la matriz de fuerza pixel a pixel se establece el gradiente de la imagen, valor que es evaluado por medio de ecuaciones clásicas como la de Lorentz o Leclerc⁽⁴⁸⁾, ecuaciones 15 y 16 respectivamente, de donde se obtiene la matriz de fuerza de la imagen original. Este cálculo que es utilizado como criterio de parada de la curva en avance.

$$F = \frac{1}{1 + \frac{abs(\nabla TAC)^2}{2\beta^2}} \quad (15) \quad F = e^{-\frac{abs(\nabla TAC)^2}{2\beta^2}} \quad (16)$$

En las anteriores Ecuaciones (15 y 16) se observa el factor β el cual permite modular las variaciones entre los pasos de los diferentes estados de gris en la imagen a blanco (1) o negro (0). Esto a su vez permite determinar si el cambio es gradual o abrupto, detectando puntos frontera (negro), o puntos pertenecientes a cada superficie (blanco). Las curvas generadas a partir de las ecuaciones 15 y 16 dependientes de β se muestran en la Figura 46.



De la Figura 46 se aprecia cómo para las dos ecuaciones con β s pequeños el decaimiento es rápido mientras que con β s grandes el decaimiento es lento. Para esta aplicación se escogieron valores intermedios de la gráfica (entre 4 y 6).

La forma de desplazamiento de la curva inicial (círculo) tiene como fundamento las ecuaciones mostradas en la Figura 47. Estas corresponden a los distintos diferenciales que valoran las divergencias en cuanto a distancias a la curva $\zeta_{(t)}$, ya sea adentro de la forma en estudio Ω o por fuera de esta ⁽⁴³⁾. Cada diferencial de estos está directamente relacionado con el gradiente positivo, centrado o negativo que se valore.

Figura 47 Deltas de diferenciación de distancias

		$D4 = \frac{(\varphi_{(x,y+1)} - \varphi_{(x,y)})}{h}$		
$D1 = \frac{(\varphi_{(x,y)} - \varphi_{(x-1,y)})}{h}$	$D6 = \frac{(\varphi_{(x,y+1)} - \varphi_{(x,y-1)})}{2h}$		$D2 = \frac{(\varphi_{(x+1,y)} - \varphi_{(x,y)})}{h}$	
	$D5 = \frac{(\varphi_{(x+1,y)} - \varphi_{(x-1,y)})}{2h}$			
		$D3 = \frac{(\varphi_{(x,y)} - \varphi_{(x,y-1)})}{h}$		

Fuente: Autor

Los valores diferenciales calculados con respecto a la función de distancias $\zeta_{(t)}$ se relacionan para saber si son positivos o negativos. Valores por debajo de cero indican que deben pertenecer a Ω , mientras que valores por encima de 0 indican que están por fuera de la zona de interés.

Para realizar esta labor se utiliza el conjunto de indicadas en la figura 47, de las cuales se obtuvieron los pesos para el cálculo de la magnitud del gradiente en cada dirección, que sopesa el avance de la curva $\zeta_{(t)}$, como se muestra en la tabla XI.

Tabla XI Ecuaciones de gradiente de dirección

$A1 = MAX(D2, 0)$	$A = MAX(D1, 0)$
$B1 = MAX(D4, 0)$	$B = MAX(D3, 0)$
$C1 = MIN(D1, 0)$	$C = MIN(D2, 0)$
$D1 = MIN(D3, 0)$	$D = MIN(D4, 0)$

Partiendo de las ecuaciones de la figura 47, se calcula un gradiente hacia dentro (tendencia de matriz de distancias de ir hacia la parte interna de la

zona Ω , Ecuación 17) y uno hacia afuera (disposición de la matriz de distancia de ir hacia la parte externa de Ω , Ecuación 19). Del mismo modo se interpreta un gradiente limítrofe, el cual toma los valores alrededor del pixel en análisis para determinar la predisposición de la matriz de distancias de quedarse inactiva, como se muestra en la Ecuación 18.

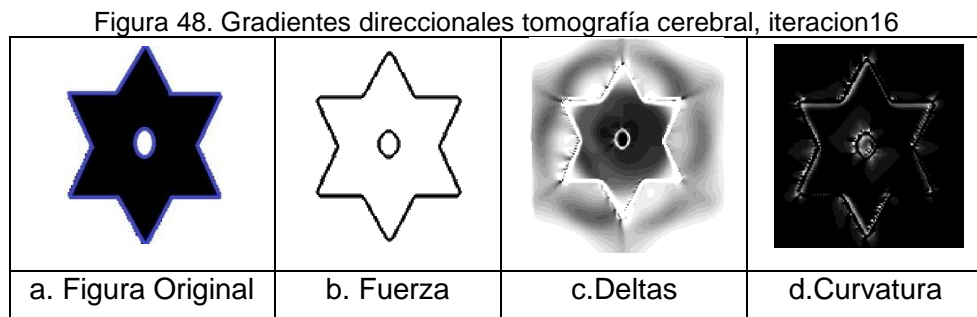
$$\nabla^- = \sqrt{A1^2 + B1^2 + C1^2 + D1^2} \quad (17)$$

$$\nabla^{CENTRADO} = \sqrt{D5^2 + D6^2} \quad (18)$$

$$\nabla^+ = \sqrt{A^2 + B^2 + C^2 + D^2} \quad (19)$$

Estas ecuaciones al ser implementadas, se comportan como indica la Figura 48. Se muestra la imagen con las diferentes tendencias de color del pixel hacia afuera y hacia dentro de la zona de inicio seleccionada, ilustrando la dinámica interna del algoritmo de contornos activos, donde la variación máxima de gradientes en escala de gris indica en que trayectoria debe crecer la curva, ver Figura 48c.

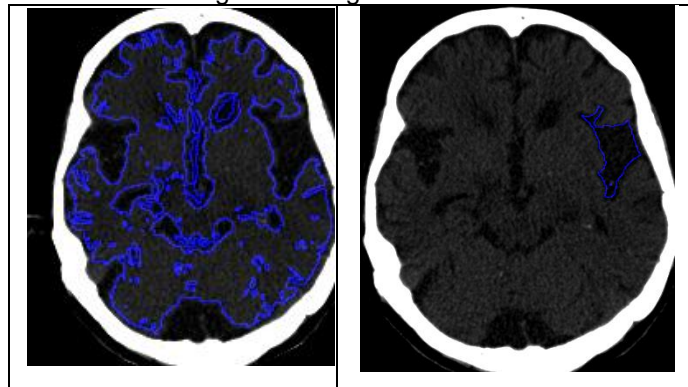
A estos procesos se le adhiere el análisis de Fuerza de cada pixel que detendrá el crecimiento de la curvatura mostrado en la Figura 48b. En la Figura 48c, se muestra el comportamiento del valor de la curvatura en la iteración 16.



Fuente: Autor

El algoritmo de contornos activos en la práctica puede seleccionar progresivamente zonas del cerebro, que por diferencia en contraste de color se adapta a cualquier forma que genere la diferencia de color, la Figura 49 muestra cómo es capaz de tomar zonas específicas y adaptarse a su forma no importando esta misma.

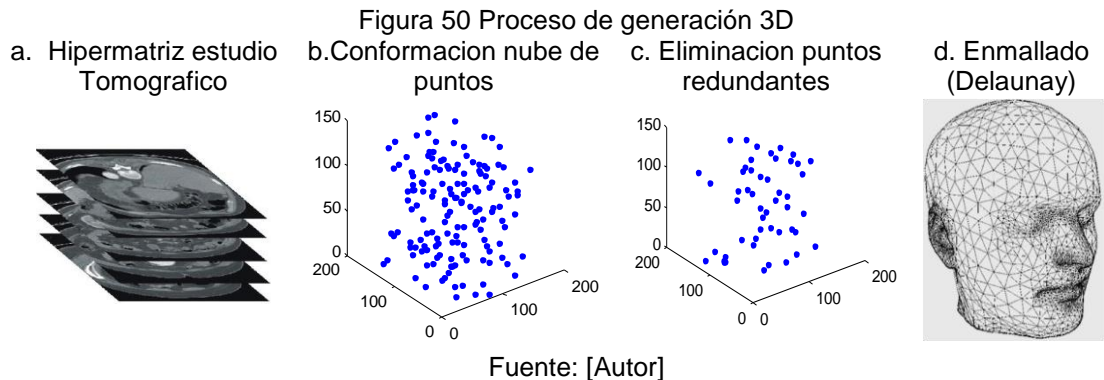
Figura 49 Segmentaciones



Fuente [Autor]

4.4 Reconstrucción y cálculo de volumen del tejido lesionado en 3D.

Para tener una representación en tres dimensiones de datos que constituyen cualquier sólido, se deben realizar los procesos en general, mostrados en la Figura 50, de tal manera que al final de todo el proceso se cuente con un perfil volumétrico de datos que demarcan el sólido en estudio. Estos procesos serán delineados rápidamente por no ser eje central del presente proyecto de investigación.



En primera instancia a partir de una hipermatriz perteneciente a un estudio tomografico de un paciente (Figura 50a), esta información se traslada a datos en forma de nube de puntos (Figura 50b) para de tal modo contar con un modelo digital de la superficie definidas a partir de coordenadas cartesianas, lo cual permitirá desarrollar toda una matemática geométrica para determinar unión de puntos mediante rectas, permitiendo darle a la nube de puntos, volumen.

Antes de realizar la tarea de definición de interconexión de puntos se deben ejecutar diferentes procesos para determinar cuáles puntos son redundantes, ver Figura 50c, conviene tener en cuenta los siguientes aspectos:

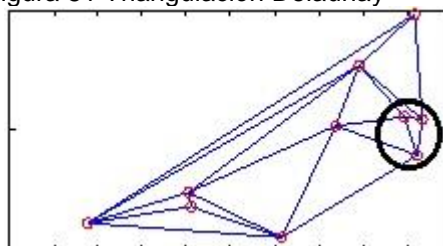
- Emplear técnicas de fusión de puntos coincidentes.
- Cada celda se debe tratar en conjunto ya que si se tratan por separado se pueden crear vértices y aristas redundantes.
- La interpolación de cada arista se debe realizar en la misma dirección para evitar que se creen puntos que no coincidan con la imagen original debido al efecto de redondeo.

Ya con menos puntos en la nube creada se procede a generar la grilla de superficie, como producto de la unión de puntos mediante rectas, para lo cual se estudia la técnica de triangulación de Delaunay, técnica que utilizando triangulación alcanza la mejor formación de grilla en 3D.

Esta técnica relaciona cada punto con dos puntos más -pertenecientes a la nube de puntos que definen el sólido, siempre buscando el mejor perfil de representación, la técnica no permite que nuevas rectas pertenecientes a aristas de otros triángulos penetren el plano formado por el mismo. La triangulación debe hacerse teniendo en cuenta en general las siguientes condiciones:

- Al trazar un triángulo, dentro de la nube de puntos, se suscribe una circunferencia que contendrá a los tres vértices de plano triangular, dentro de este círculo no deben haber más puntos pertenecientes a la nube de puntos que representan al sólido, ver figura 51.

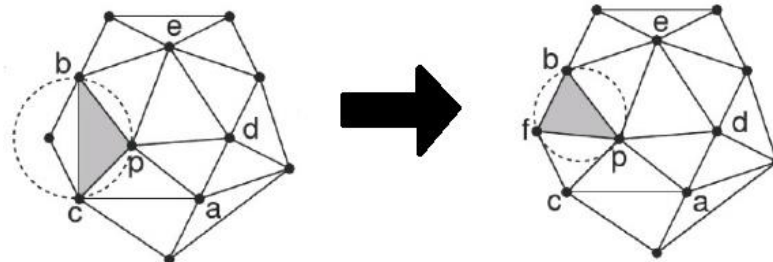
Figura 51 Triangulación Delaunay



Fuente: [Autor]

- La longitud de las aristas del triángulo deben ser mínima
- Dentro de un cuadrilátero como el resaltado por un círculo en la Figura 52, para validar una diagonal de este se tendrá como criterio la minimización de ángulos de los triángulos que se forman, buscando siempre la más sencilla representación triangular del sólido.

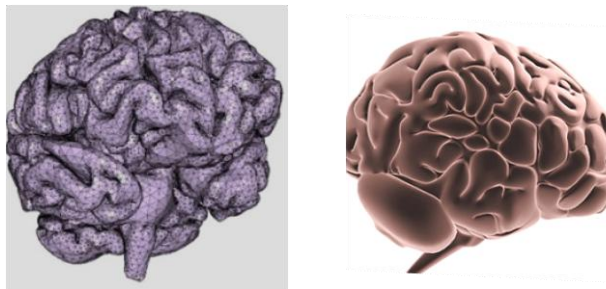
Figura 52 Determinación de Arista



Fuente: [La triangulación de Delaunay aplicada a los modelos Digitales del terreno (49)]

Luego de realizar todo el proceso de enmallado se ejecuta un proceso de suavizado para mejorar la calidad visual, proceso que se puede verse con mayor detalle en trabajos como el de Chang et al (50). En la Figura 53 se aprecia el último paso para lograr una representación gráfica 3D del cerebro.

Figura 53 Proceso de generación 3D
a. Suavizado b. Reconstrucción 3D

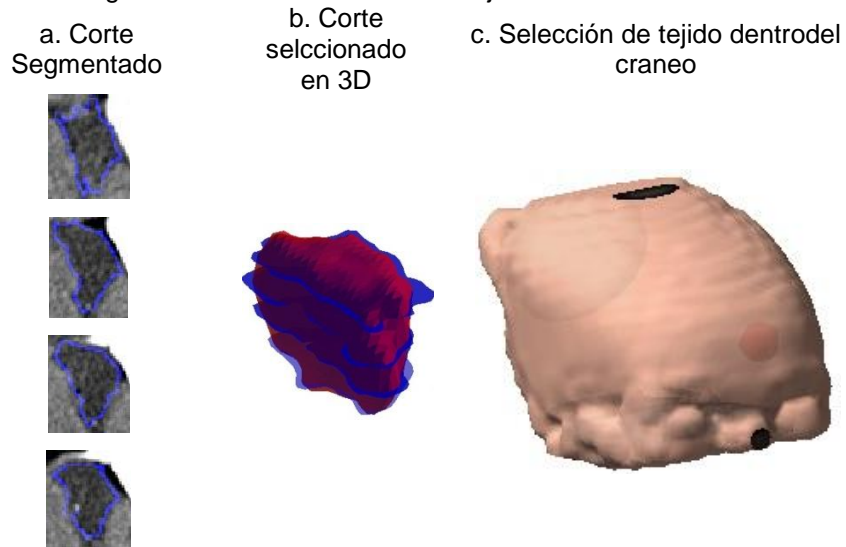


Fuente: [Banco de imágenes, Photaki]

Siguiendo todos los procesos descritos en el capítulo 4 se realizó el proceso de segmentación del tejido lesionado para obtener una representación 3D de este, del mismo modo para obtener el contorno volumétrico del cerebro, siempre tomando en cuenta que el tamaño del voxel es de 0.4mm en cada arista.

La Figura 54 muestra un ejemplo típico de la representación en 3D, en la parte **a** se muestra la segmentación corte a corte de la lesión, en la parte **b** se reconstruye a partir de las segmentaciones por corte la herida, finalmente en la parte **c** se aprecia la lesión junto con la reconstrucción total de la cabeza del paciente.

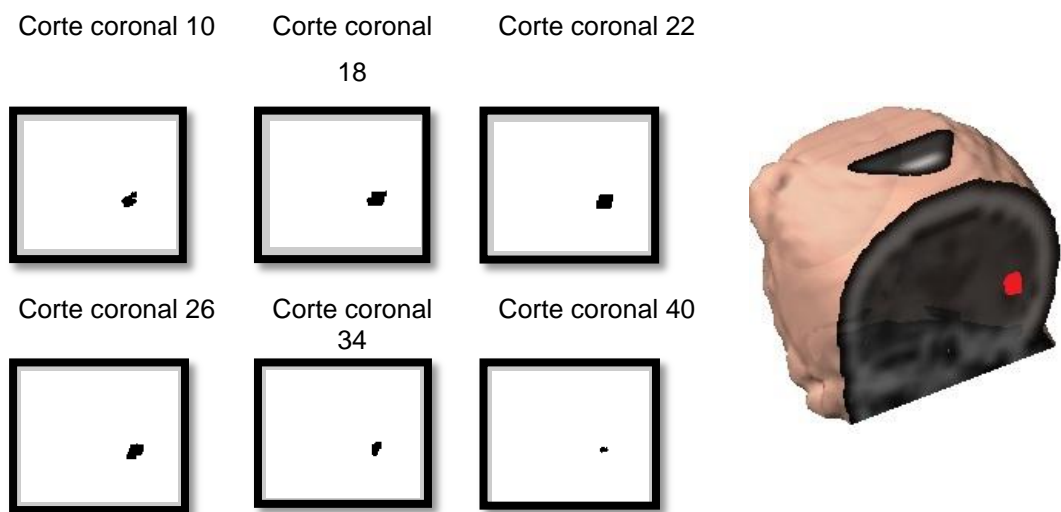
Figura 54 Proceso de definición tejido lesionado en 3D



Fuente: [Autor]

Determinada la representación en 3D de la lesión, se parte de esta, para en todos los cortes coronales como se aprecia en la Figura 55, cuantificar pixel a pixel la localización de la lesión, según las coordenadas Talairach descritas en la sección 4.2.

Figura 55 Representación de lesión corte coronal de lesión Figura 54



Fuente: Autor

5. MEDICIÓN DE VARIABLES EN ESTUDIO: VFC, VIQT, DQT, UBICACIÓN Y MEDICION DE LA LESIÓN CEREBRAL

En el presente capítulo se indicarán los resultados obtenidos al medir cada uno de los parámetros definidos en el primer apartado, tanto en señal cardiaca como en la tomografía cerebral de cada paciente.

En primera instancia se realiza una correlación de medidas entre dos observadores quienes midieron de la señal cardiaca todos los parámetros de VFC, VIqt y dispersión de QT. Las medidas son tomadas sobre los mismos pacientes, después de un entrenamiento de medida que define criterios de inferencia en cuanto a determinación de ectopias y determinación del final de onda T. Esta labor se hace con el objetivo de establecer si hay diferencias significativas en la lectura de dichas medidas entre uno y otro observador o si son altamente reproducibles, puesto que esto garantiza que lectura de las señales EKG dada por diferentes observadores entregarán resultados confiables.

5.1 Confiabilidad de las medidas obtenidas a partir del software diseñado

Para tener la certeza que los resultados que arroja el software diseñado no varían cuando son leídos por diferentes observadores –ya sea por interpretación fisiológica o por fallo del software- se calculó el coeficiente de correlación interclase (CCI) y los límites de acuerdo o concordancia (LA 95%).

El CCI es una medida estadística para variables cuantitativas continuas que determina el grado de concordancia de las observaciones hechas por diferentes jueces o instrumentos en la medida en la que describe la proporción de la variación total dada por las diferencias entre los observadores. Se obtiene en términos de porcentajes de reproducibilidad de los datos ⁽⁵¹⁾.

Los límites de acuerdo son un método estadístico propuesto por Bland y Altman ⁽⁵²⁾, donde se grafica las diferencias entre dos mediciones (dos observadores), (eje de las ordenadas), frente al promedio de las dos mediciones (eje de las abscisas). En esta gráfica se incluyen dos líneas que grafican los límites de acuerdo del 95%, que se obtienen a partir los intervalos de confianza del 95% (dos desviaciones estándar) calculados para la diferencia de las dos mediciones hechas por los observadores, e indica que el 95% de las diferencias caerán en el intervalo de los LA. Una distribución aleatoria sobre el promedio de la media entre las dos medidas indicará que no hay error sistemático.

5.1.1 Determinación de confiabilidad Software EKG

Para hallar el CCI de las medidas de variabilidad, se leyeron los parámetros de VFC y VQT de cada uno de los 37 pacientes, una vez por cada uno de los dos observadores. Posteriormente se aplicó el método propuesto por Shrout-Fleiss para hallar el CCI, aconsejado para mediciones repetidas llevadas a cabo por los mismos jueces, utilizando el programa STATA SE 10.1 y finalmente se calculó los LA a través del mismo ⁽⁵²⁾.

Para interpretar los valores de CCI, se utiliza la Escala de Landis y Koch ⁽⁵³⁾ que pretende calificar el porcentaje de concordancia entre 2 observadores, a través de seis categorías establecidas, donde el valor del CCI determina el porcentaje de concordancia así: menor al 1 % pobre concordancia, del 1 al 20% leve concordancia, del 21 al 40% regular concordancia, del 41 al 60% concordancia moderada, del 61 al 80% concordancia sustancial y del 81 al 100% concordancia casi perfecta.

Según los valores aportados por la Tabla XI, todas las medidas de variabilidad RR tienen una concordancia casi perfecta entre los dos evaluadores, así mismo, todas las medidas de variabilidad QT concuerdan casi perfectamente, excepto LF/HF y MIRR cuya concordancia es moderada. Al graficar los LA 95% se encontró que la mayoría de los datos obtenidos por los observadores para

cada una de los parámetros de variabilidad se encuentran dentro de estos límites de acuerdo.

Tabla XII Coeficiente de Correlación Intraclase e Intervalos de Confianza 95% para VFC

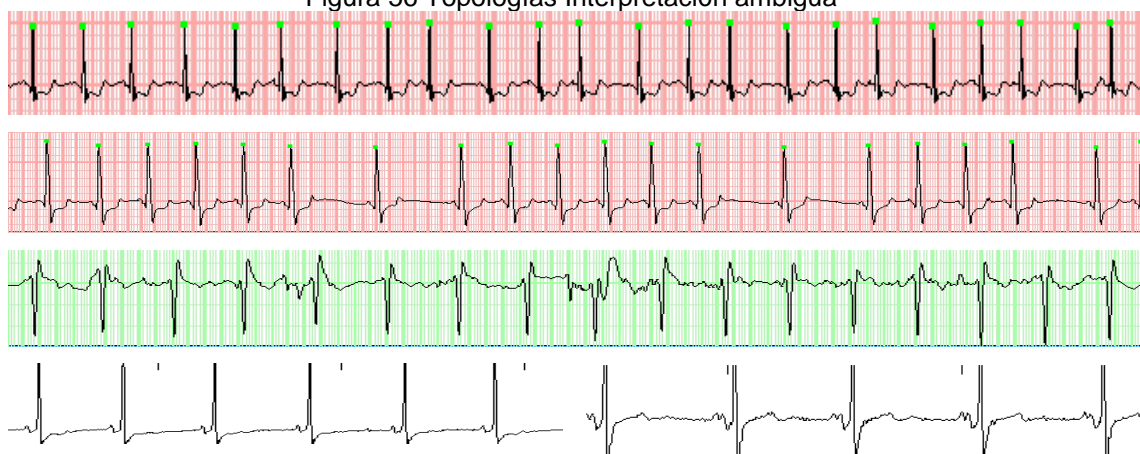
Parámetros de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca	Coeficiente de Correlación Intraclase			Límites de Acuerdo (Bland y Altman)					
	ICC	Lim Inf IC 95%	Lim Sup IC 95%	Diferencias de medias	Lim Inf IC 95%	Lim Sup IC 95%	Nº D Ex.	% D Ex	
Parámetros Variabilidad RR	VLF	99,8	99,7	99,9	-12,567	-179,792	154,658	1	2,70
	LF	99,9	99,8	99,9	6,542	-77,100	90,184	3	8,11
	HF	100	99,9	100	14,297	-115,255	143,848	3	8,11
	LF/HF	99,7	99,5	99,9	-0,078	-0,593	0,437	3	8,11
	Varianza	99,8	99,6	99,9	-19,513	-290,904	251,878	2	5,41
	SDNN	99,7	99,5	99,9	-0,145	-3,577	3,287	2	5,41
	rMSD	95,7	91,9	97,8	0,163	-1,551	1,877	2	5,41
	PNN50	96	92,4	97,9	0,000	-0,002	0,002	3	8,11
	MDARR	99,2	98,5	99,6	0,068	-0,799	0,935	1	2,70
	MIRR	99,9	99,9	100	-0,027	-2,584	2,530	1	2,70
Parámetros Variabilidad QT	VLF	81,6	67,3	90,1	-7,273	-113,548	99,002	1	2,70
	LF	91,3	83,8	95,4	-0,608	-26,831	25,616	2	5,41
	HF	82,8	69,2	90,7	7,443	-53,169	68,056	3	8,11
	LF/HF	57,8	32,1	75,7	-0,033	-0,261	0,196	3	8,11
	Varianza	96,9	94,1	98,4	7,054	-93,176	107,283	3	8,11
	QT	96,4	93,1	98,1	0,253	-2,536	3,042	3	8,11
	SDNN QT	96,4	93,1	98,1	0,253	-2,536	3,042	3	8,11
	r-MSD	84,5	72,1	91,7	0,126	-1,498	1,749	1	2,70
	MDARR	81,6	67,2	90,1	0,188	-1,354	1,729	1	2,70
MIRR	52,1	24,6	72	-1,706	-18,051	14,640	1	2,70	

Lim Inf: Límite Inferior. **Lim. Sup:** Límite superior. **IC 95%:** Intervalo de confianza del 95%. **LA 95%:** Límites de acuerdo del 95%. **Nº D Ex:** Número de desviaciones extremas, que salen de los LA. **% D Ex:** Porcentaje de Desviaciones Extremas, que salen de los LA.

Dentro de la medición se presentaron problemas cuando la señal presenta un número de ectopias significativo, caso particular de tres pacientes quienes presentan anomalías que hacen difícil su medición, en la Figura 56 que indican como es la topología difícil del electrocardiograma del paciente.

En la Figura 56 además se observa en las últimas graficas cómo el proceso de determinación del final de la onda T se hace ambiguo para diferentes estados fisiológicos del paciente. Esto hace especialmente importante el entrenamiento de acuerdo entre observadores, ya que esto determina una adecuada medición.

Figura 56 Topologías Interpretación ambigua

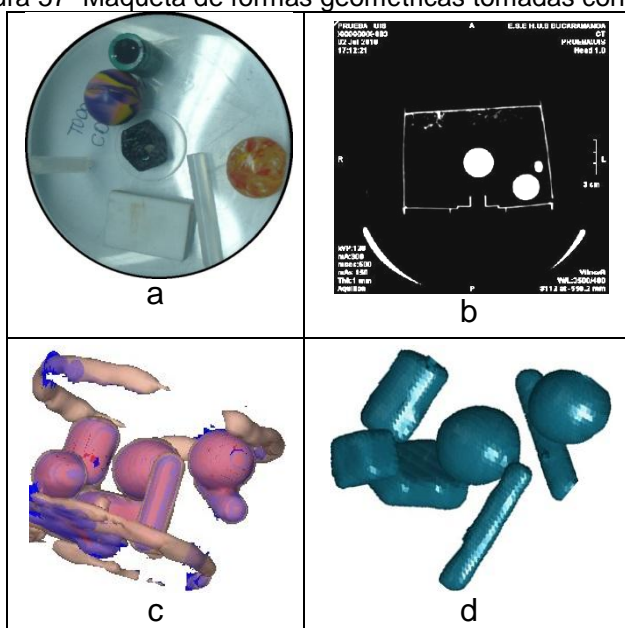


Fuente: Autor

5.1.2 Cálculo de error de medida en imagen cerebral de sólidos conocidos

Para determinar el grado de error en las medidas estimadas a partir de cortes transaxiales de un examen clásico de TAC, se realizó una prueba tomando objetos geométricos de los cuales se conocía sus medidas y por lo tanto su volumen.

Figura 57 Maqueta de formas geométricas tomadas con TAC



Fuente: Autor

Se introdujeron en una maqueta siete objetos: esferas, cilindros, un cubo y un tetraedro, como muestra la Figura 57, y se procedió a realizar a esta maqueta un examen equivalente al efectuado a un humano con ACV. En la Figura 57b se aprecia un corte transaxial de la maqueta.

En la Figura anterior se aprecia cómo teniendo en cuenta la densidad de los objetos (plástico) se contrasta la imagen, de tal modo que se determinen claramente las características geométricas de las Figura que conforman la maqueta.

La Figura 57a muestra la maqueta con los sólidos usados en la medición mientras que las Figuras 57d y c muestra los objetos representados por el algoritmo implementado en este trabajo. Claramente se aprecia la correcta representación, en cuanto a forma, de los objetos usados para la calibración de software. Esta representación se logró efectuando el proceso de segmentación realizado para la definición del tejido lesionado descrito en anteriores apartes del capítulo.

La Figura 58 muestra el tipo de objetos que conforman la maqueta junto con sus medidas reales registrando su volumen. De la misma forma, se muestra la representación generada de cada objeto junto con la medida volumétrica generada por el software implementado para el cálculo del tejido lesionado en un paciente con ACV.



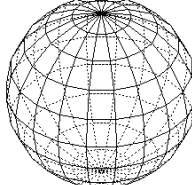

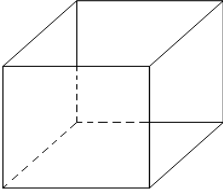

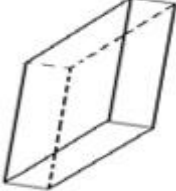

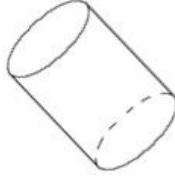

Para determinar el grado de correlación, exactitud y la reproducibilidad de las medidas volumétricas de los sólidos utilizados en la maqueta calculados con el software *FiSiGMeSh*, con las medidas reales, mostradas en la Figura 57, se establece el grado de reproducibilidad junto con una medida de acuerdo.

Para tal objeto, un mismo observador calculó 4 veces el volumen de cada uno de los sólidos por medio del software *FiSiGMeSh*, como lo indica la Tabla XII. A las medidas obtenidas se les aplicó el CCI por medio del método propuesto por Shrout-Fleiss en el programa STATA SE 10.1, obteniendo un CCI del 99,1%, con IC 95% entre el 97% y el 99,9%.

Para medir el grado de acuerdo en las medidas se realizó el cálculo de LA utilizando como base los datos de la Tabla XII. La Figura 59 muestra como la distribución de la comparación es aleatoria alrededor de la media cero y que la

mayoría de medidas se encuentra dentro de los límites de confianza de dos sigmas.

Figura 58 Representación objetos en 3D

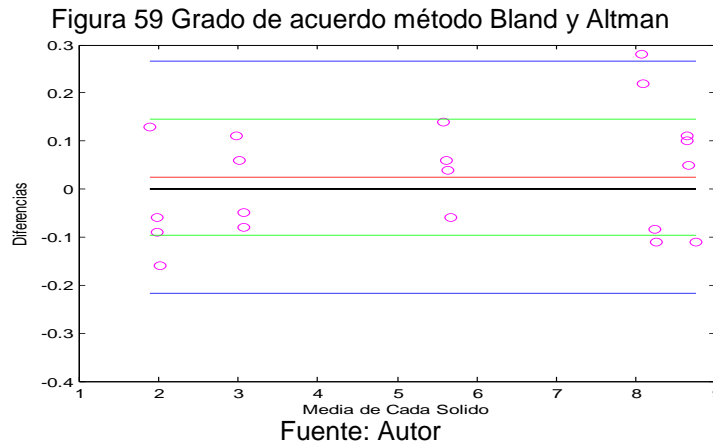
					
R= 0.36 cm h=4.85cm V=1.95 cm ³	FiSiGMeSh [*]		FiSiGMeSh		
	2.04cm ³	2.11cm ³	Radio= 1.25 cm Volumen=8.2cm ³	7.92cm ³	8..37cm ³
	1.82cm ³	2.01cm ³		8.14cm ³	8.18cm ³
					
Arista=1.50 cm Arista=1.45 cm Arista=1.4 cm V=3.04cm ³	FiSiGMeSh		FiSiGMeSh		
	3.93cm ³	2.98cm ³	Arista1=0.9cm Arista2=3.6cm Arista3=2.56cm Volumen=8.69cm ³	8.58cm ³	8.64cm ³
	3.09cm ³	3.12cm ³		8.80cm ³	8.59cm ³
					
	Radio= .75cm h=3.2cm V=5.65cm ³	FiSiGMeSh			
		5.51cm ³	5.71cm ³		
		5.59cm ³	5.61cm ³		

* FiSiGMeSh: Software diseñado
Fuente: autor

Tabla XIII Medidas de volumen de los Objetos contenidos en la Maqueta

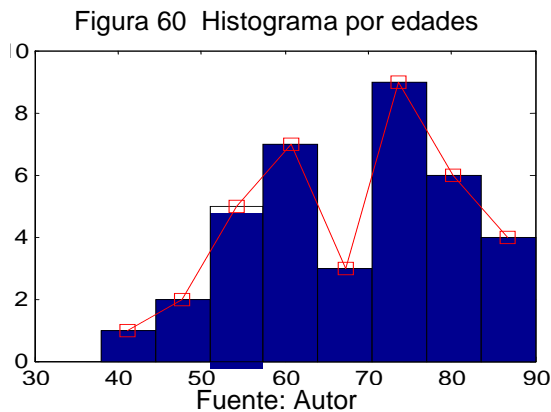
OBJETO	V _{Real}	V1	V2	V3	V4
Barra	1.95	2.04	2.11	1.82	2.01
Esfera	8,2	7,92	8,37	8,14	8,18
Cubo	3.04	2.98	3.12	2.93	3.09
Paralelepípedo	8,69	8.58	8.64	8.80	8.59
Cilindro	5,65	5.51	5.71	5.59	5.61

V_{Real}: Volumen Real. V1 a V5: Volúmenes calculados por el Software FiSiGMeSh



5.2 Medidas del estado del SNA desde el electrocardiograma.

En esta sección se pretende hacer una estadística descriptiva de todos los datos medidos a partir del electro cardiograma. En la Figura 60 se aprecia un histograma de frecuencias de edad de los pacientes donde se muestra que el grueso de los pacientes está en una edad mayor a 70 años.



El histograma deja ver que en los datos analizados se encuentra un paciente de mediana edad siendo un valor atípico en cuanto a edad de los pacientes en estudio.

A partir de la lectura de medida del estado del SNA determinadas por la VFC se encontró que los datos se distribuyen como indica la Tabla 14. La VFC asocia actividad de la parte para-simpática del SNA a componentes de HF, mientras que para LF muestra componentes mixtos del SNA.

Otras medidas de significancia en el estudio son las tomadas en el dominio de tiempo basadas en el analisis de varianza del tacograma, la desviación estándar de las diferencias absolutas de los intervalos sucesivos RR normales RMSSD y la mediana de las diferencias absolutas del índice RR normales MDARR, medidas que se muestran en la Tabla XIV. Otras variables fisiológicas importantes dentro del presente estudio son la frecuencia cardiaca promedio durante 5 minutos y la edad del paciente.

Otras medidas tomadas desde el electrocardiograma son las relacionadas con los intervalos QT, ver Tabla XIV Para las medidas de severidad del ACV se valoraron medicamente a los 37 pacientes del estudio mediante dos escalas neurológicas, NIHSS y la canadiense, mencionadas en el capítulo 2.

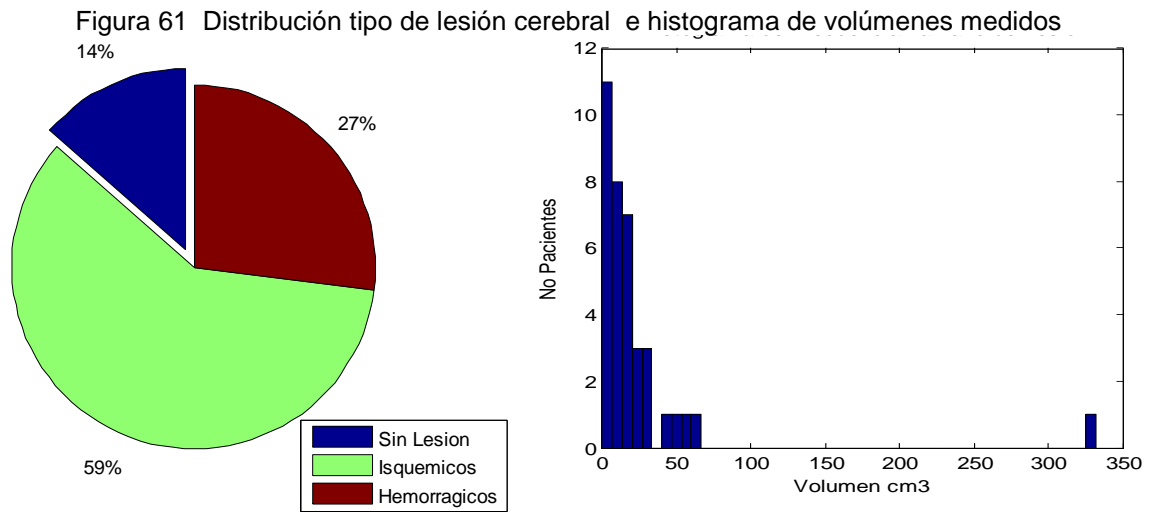
Tabla XIV Descripción de medidas de VFC

Medida	Máximo	Mínimo	Media	Desviación Estándar	Asimetría	Curtosis
LF	3714	5.83	453.16	832.22	2.98	11.32
HF	1727	4.53	293.57	415.32	2.055	6.82
LF/HF	22.11	0.2032	2.40	3.6564	4.2949	22.9818
MDARR	15.84	0.78	4.08	3.4826	1.82	6.4166
RMSD	13.72	0.64	4.08	2.99	1.1467	4.1479
Edad	90	38	76.88	15.66	0.70	3.3678
Frec. Cardiaca	121	51	68.40	12.43	-0.14	2.41
MDARRQT	9.72	1.95	3.6839	1.4385	2.0393	8.9712
QTd	0.18	0.000032	0.0533	0.0423	1.1608	3.8
QTavf	0.57	0.31	0.43	0.0573	0.1652	2.9807
NIHSS	26	4	11.86	5.61	0.7989	3.208
Canadiense	8	1.5	5.21	1.8656	-0.359	2.177

5.3 Medidas lesión cerebral post-ACV

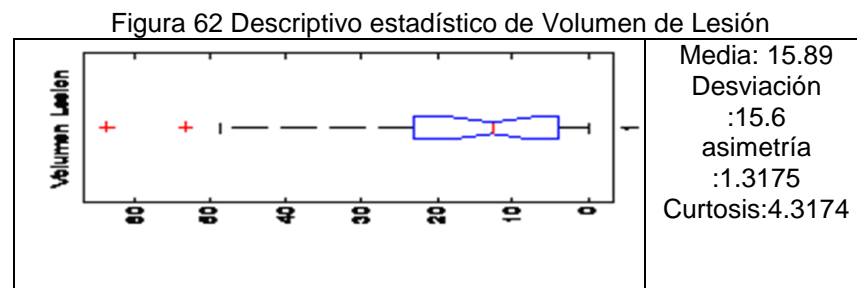
Dentro de las medidas obtenidas de la lesión cerebral se encontró que la distribución con respecto, a tipo y volumen total de lesión es como se expone en la Figura 61 donde se aprecia que el tipo de lesión más frecuente es el isquémico y además que los volúmenes de la lesión cerebral -presentes en este estudio- no supera 60 cm³, presentándose una valor a típico con 340 cm³, este paciente obtuvo la peor valoración en cuanto a escalas de severidad

(NIHSS y Canadiense), mala puntuación SNA (Electro con demasiadas pausas), el paciente falleció.



Fuente: Autor

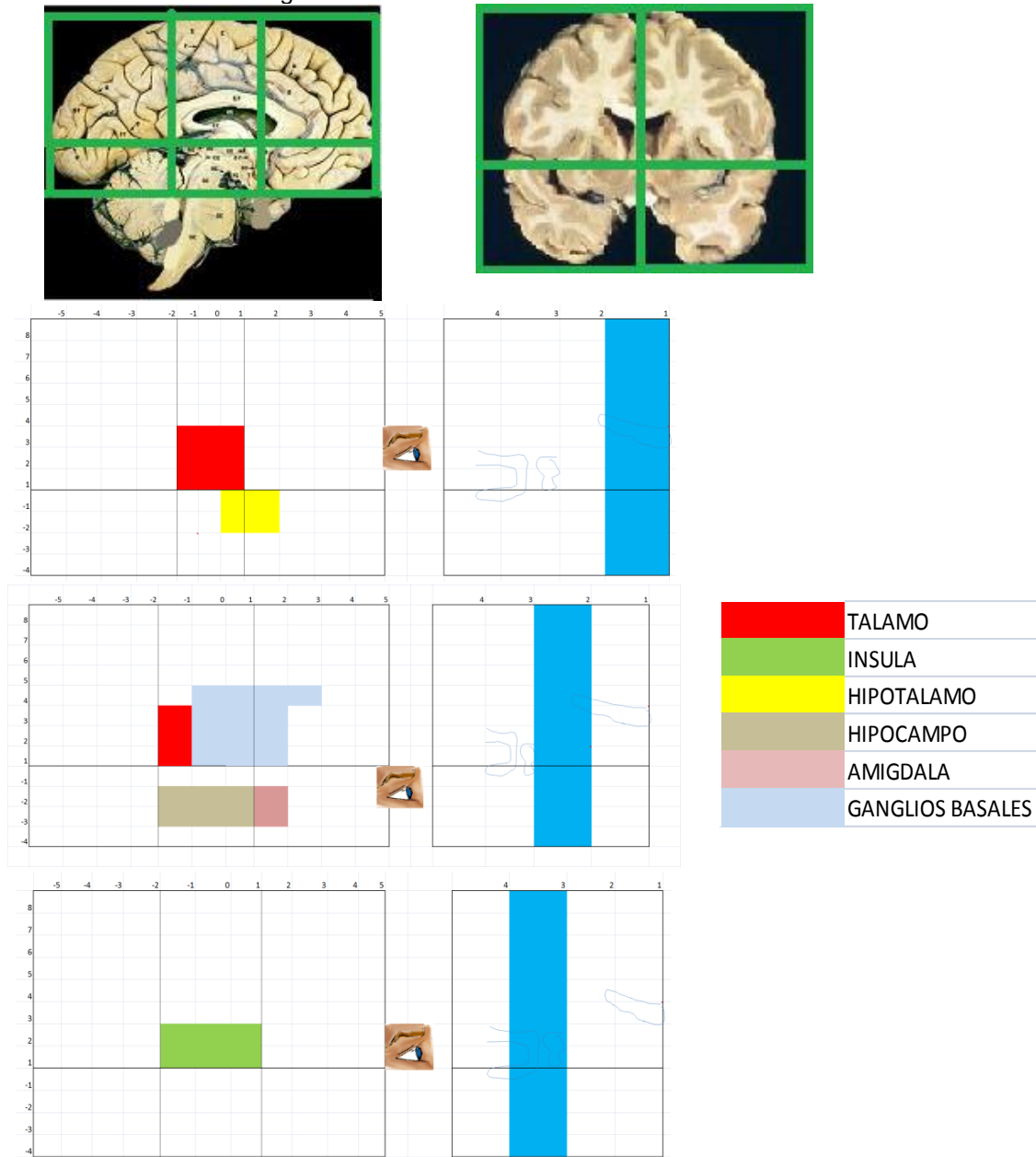
Las medidas totales de volúmenes de tejido lesionado se pueden apreciar en la Figura 66 por medio de un histograma de frecuencias. Utilizando un diagrama de caja, Figura 62, puede analizar las medias y desviaciones estándar de las medidas, sin tomar en cuenta el valor atípico de volumen.



Fuente: Autor

Para localizar daño de tejido en determinadas zonas cerebrales se utilizaron las coordenadas Talairach, para identificar zonas que demarcan el sistema límbico (Tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala y ganglios basales) e ínsula, ya que estas región son donde se encuentran los núcleos del SNA, en la Figura 63 se muestra por medio de un grafico la localización de las zonas que se van a estudiar. Ver Anexo 4.

Figura 63 Coordenadas sistema Límbico e Insula



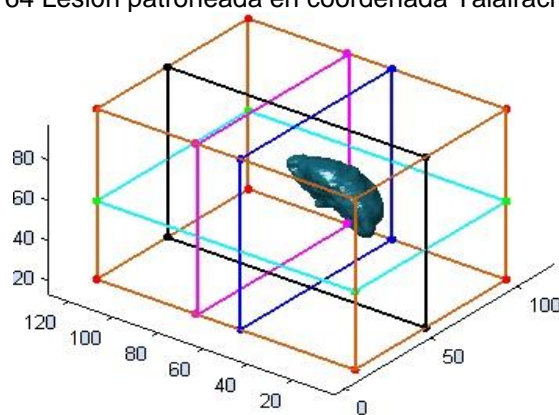
Fuente: Autor

A partir de la TAC de cada paciente y usando el software *FiSiGMeSh* se calculo además del volumen de la lesión si esta tenía afectada una de las zonas que muestra la Figura 68. De tal forma en la Tabla XV se muestra como los pacientes vieron afectada o no esas zonas.

La Figura 64 muestra un ejemplo típico de cómo la lesión queda definida dentro de unas coordenadas, que son las que me indicaran si el paciente tiene una de las zonas definidas afectada.

		Derecha	8
Ínsula		izquierda	8
		Tálamo	
		Derecha	7 (4comp)
		izquierdo	12(4)
Hipotálamo		Derecho	7(3colap)
		izquierdo	3(3colap)
Hipocampo		Derecho	4
		izquierdo	4
Amígdala		Derecho	2
		izquierdo	4
Ganglios Basales		Derecho	13(1colapsado)
		izquierdo	10(1colapsado)

Figura 64 Lesión patroneada en coordenada Talairach



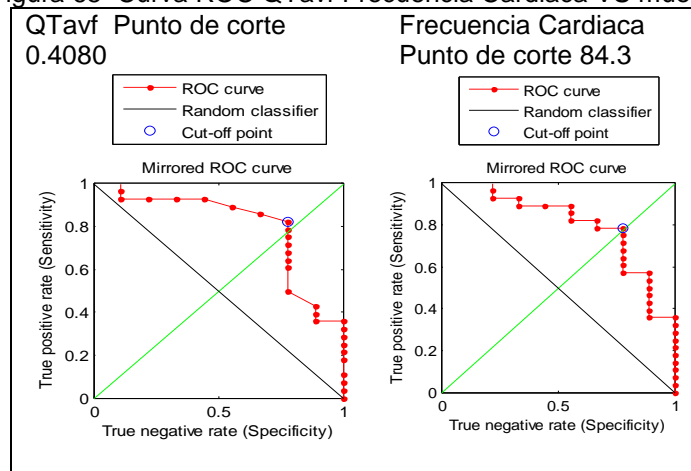
Fuente: Autor

5.4 Medidas de asociación entre lugar de la lesión, volumen de la lesión, VFC, Dispersión QT y VFCqt y escalas neurológicas.

A continuación se presentan las variables que mas asociación muestran frente al desenlace muerte. Esta conclusión se dará a partir del análisis de curvas ROC y Tablas 2 X 2, para calcular un punto de corte donde de mejor forma discriminara la variable continua del desenlace dicotómico muerte.

La Figura 65 indica como el ancho del complejo QT presenta una buena discriminación, para tiempos inferiores 408 ms presenta más asociación con un desenlace de muerte al igual que una frecuencia cardiaca por encima de 84.3 latidos por minuto.

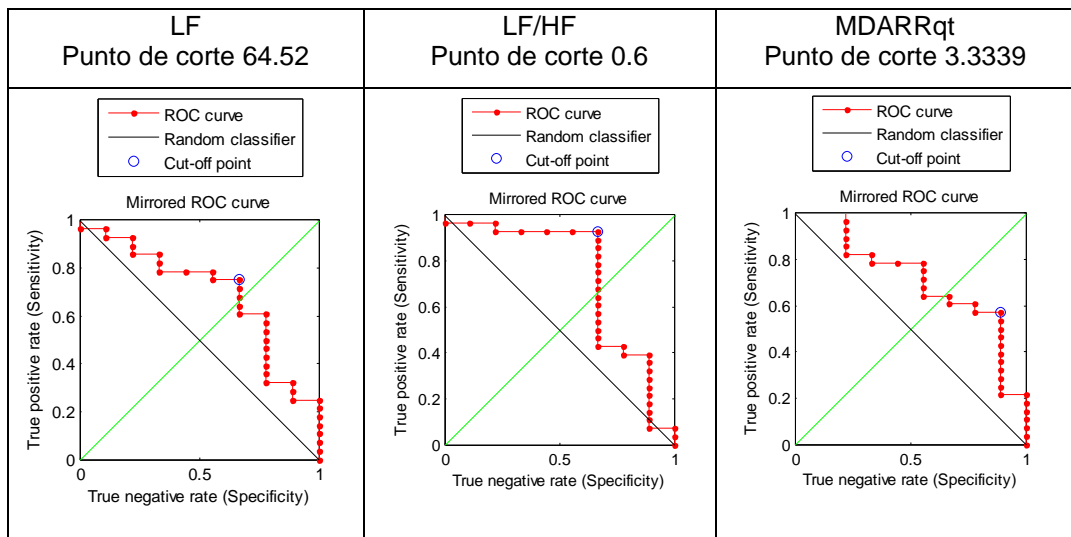
Figura 65 Curva ROC QTavf Frecuencia Cardiaca VS muerte



Fuente Autor

Otras variables de relativa importancia son las componentes de baja frecuencia en VFC, LF por debajo de 64.52 muestran una relativa correlación con muerte mientras que para un MDARR medido en los intervalos QT el punto de corte con mayor discriminación con respecto a mortalidad es 3.333, como se aprecia en la Figura 66, de forma especial el factor LF/HF indica que es una buena variable para clasificación de muerte.

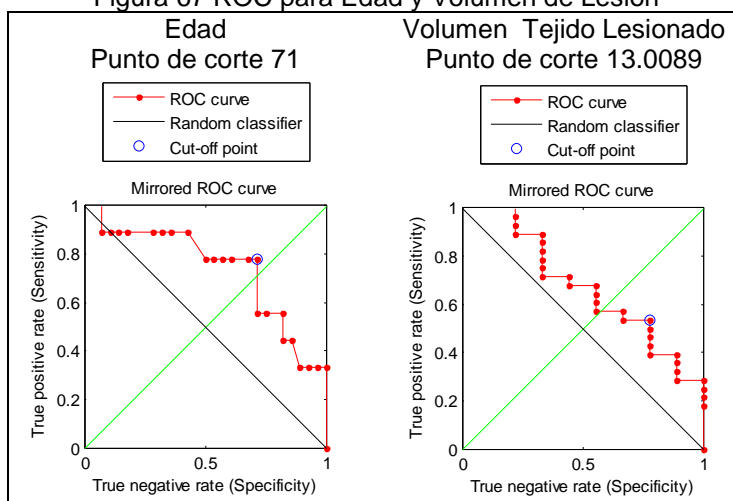
Figura 66 ROC para LF, LF/HF, MDARRqt



Fuente: Autor

La edad también ejerce un factor importante para un desenlace de muerte, siendo una edad punto de corte para discriminación 71 años, mientras que una leve correlación se aprecia tomando en cuenta el volumen de la lesión siendo un punto de corte 13 cm³, como evidencia la Figura 67.

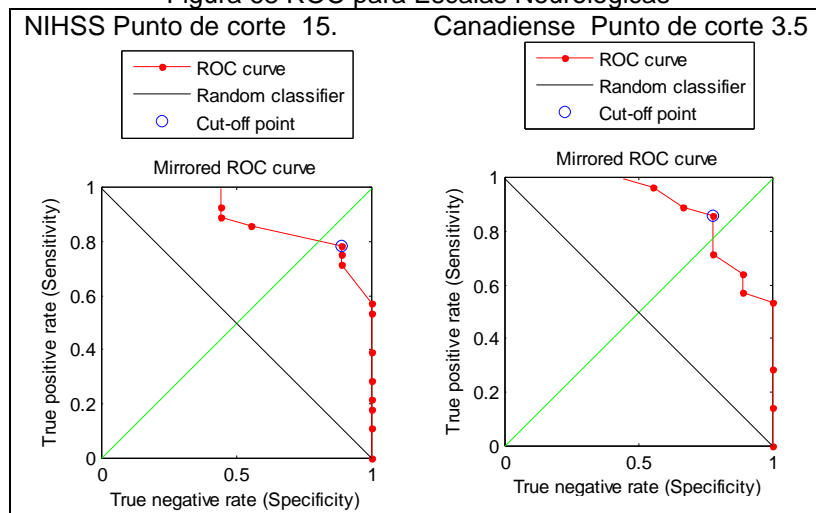
Figura 67 ROC para Edad y Volumen de Lesion



Fuente Autor

Un muy buen predictor de muerte son los correspondientes a la valoración del paciente por medio de escalas neurológicas NIHSS y Canadiense siendo buenos puntos de corte 15 para NIHSS y 3.5 para Canadiense como se indica en la Figura 68.

Figura 68 ROC para Escalas Neurologicas



Fuente: Autor

Tomando en cuenta las variables con mayor asociación con desenlace tomado como hipótesis se realizaron Tablas dos por dos para determinar sensibilidad, especificidad, riesgo relativo junto con sus intervalos de confianza. Las Tablas XVI a XVII indican el factor pronóstico que tiene cada una de estas variables frente al riesgo de muerte a los 3 meses.

Tabla XVI Relación LF/HF Tabla 2x2

Desenlace Muerte			SENSIBILID:	0,66666667
			ESPECIFIC:	0.928
			VPP:	0.75
			VPN	0.89
			RR	7.25
			IC(95%) MIN	2.31
			IC(95%) MAX	22.75
	Si	No		
LF/HF \leq 0.7	6	2		
LF/HF > 0.7	3	26		

En la Tabla XVII se realizó en análisis con respecto a la variable HF normalizada indicando resultados parecidos a los que muestra la Tabla XVI, ya que el cálculo de este se realiza de forma análoga a la relación LF/HF, la normalización se lleva a cabo HF/(HF+LF).

Tabla XVII intervalo HF n.u. Tabla 2x2

Desenlace Muerte			SENSI ILID:	0,66666667
			ESPECIFIC:	0,9285
			VPP:	0.75
			VPN	0.8965
			RR	7.25
			IC(95%) MIN	2.3100
			IC(95%) M	22.7539
	Si	No		
HF n.u \geq 0,646	6	2		
HF n.u < 0,64	3	26		

Tabla XVIII Relación LF Tabla 2x2

Desenlace Muerte			SENSIBILID	0,77777778
			ESPECIFIC:	0,60714286
			VPP:	0,38888889
			VPN	0,89473684
			RR	3,69444444
			IC(95%) MIN	0,88131161
			IC(95%) MAX	15,48705
	Si	No		
LF \leq 139	7	11		
LF > 139	2	17		

Tabla XIX Relación MDARR Tabla 2x2

Desenlace Muerte			SENSIBILID:	0,8888
			ESPECIFI :	0,607
			VPP:	0.421
			VPN	0.944
			RR	7.5789
			IC(95%) MIN	1.0501
			IC(95%) MAX	54.69
	Si	No		
MDARR <1.2 MDARR >4	8	11		
MDARR \geq 1.2 MDARR \leq 4	1	17		

Tabla XX Relación QTavf Tabla 2x2

Desenlace Muerte			SENSIBILI	0.777
			ESPECIFIC:	0.8214
			VPP:	0.583
			VPN	0.92
			R	7.291
QT avF < 0.406	Si	No	IC(95%) MIN	1.77
QT avF >=0.406	7	5	IC(95%) MAX	29.94
	2	23		

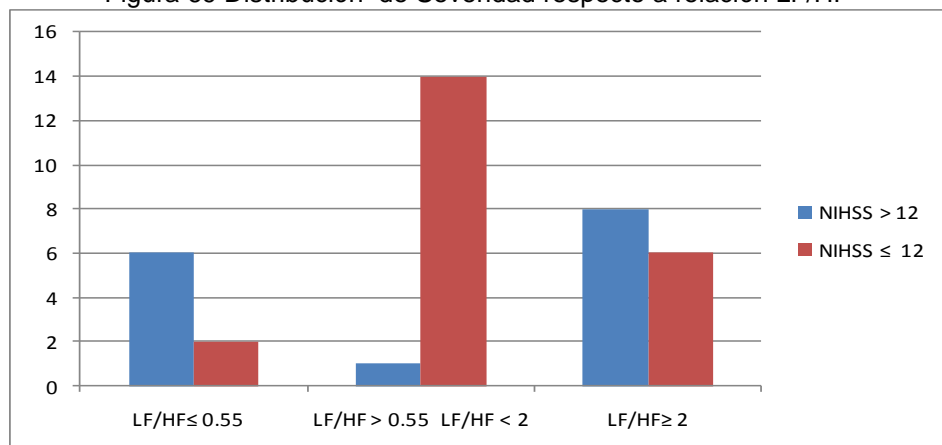
De igual modo se relacionó la severidad del ACV con variables de VFC encontrado gran asociación con la relación LF/HF y con el volumen de la lesión, las Tablas 2x2 resumen el análisis realizado, ver Tablas XXI y XXII.

Tabla XXI LF/HF con NIHSS

Asociación Severidad			SENSIBILID:	0,80
			ESPECIFIC:	0,68
			VPP:	0,772
			VPN	0,733
			RR	2.90
LF/HF ≤ 0.6 LF/HF ≥ 2.1	NIHSS ≥ 11	NIHSS < 11	IC(95%) MIN	1,21
LF/HF > 0.6 LF/HF < 2.1	17	5	IC(95%) MAX	6.91
	4	11		

La Figura 74 muestra como se distribuye la población frente al ACV medido con la escala de severidad NIHSS en tres subgrupos en relación con el factor LF/HF, con respecto a los puntos de corte indicados en Tabla XIX.

Figura 69 Distribución de Severidad respecto a relación LF/HF



Fuente: Autor

Tabla XXII Volumen Total de la lesión con NIHSS

Asociación Severidad			SENSIBILID:	0.666
			ESPECIFIC:	0.818
			VPP:	0.7142
			VPN	0.7826
			RR	3.2857
			IC(95%) MIN	1.4138
			IC(95%) MAX	7.6356
	NIHSS >= 13	NIHSS =< 13		
Volumen Lesión >= 17	10	4		
Volumen Lesión < 17	5	18		

La escala de severidad Canadiense se comporta de la misma forma que la escala NIHSS, el punto de corte encontró es 4,5.

Se analizó la relación que hay con el lugar de la lesión, la Tabla XXIII indica que cuando la lesión ocurre en más de 3 lugares del sistema límbico y la ínsula el paciente está en mayor riesgo de morir.

Tabla XXIII Tres zonas sistema límbico e ínsula con muerte

Desenlace muerte			SENSIBILID:	0.66
			ESPECIFIC:	0.78
			VPP:	0.5
			VPN	0.88
			RR	4.16
			IC(95%) MIN	1.25
			IC(95%) MAX	13.87
	Si	No		
Zonas afectadas >=3	6	6		
Zonas afectadas < 3	3	22		

Se analizó en especial el caso en que cuando la lesión afecta el tálamo de manera bilateral ya sea por la naturaleza de la lesión o por el tálamo contrario se vio afectado por edema ver Tabla XXIV.

Tabla XXIV Relación Muerte Tálamo edema Bilateral

Desenlace muerte			SENSIBILID:	0.44
			ESPECIFIC:	1
			VPP:	1
			VPN	0.8484
			RR	6.6
			IC(95%) MIN	2.94
			IC(95%) MAX	14.79
	Si	No		
Colapso bilateral tálamo	4	0		
No Colapso bilateral tálamo	5	28		

CONCLUSIONES

- La utilización de la transformada wavelet para la determinación de puntos de inflexión del EKG muestra eficiencia en cuanto a la determinación de las ondas R. Sin embargo, evidencia desventajas en cuanto a la detección del final de la onda T ya que para la localización de esta se lleva el análisis a la 4 descomposición, lo cual hace que se pierda resolución en la detección.
- El software de análisis de dispersión QT, el cual utiliza como base la TW, mostró la correcta detección en los tres canales analizados de la señal cardiaca del principio y final de este segmento. Esta medida depende únicamente del tipo de final de la onda T: si es muy suave, presenta anomalías topográficas, o si la señal está contaminada por ruido el final de la onda T será controvertible.
- Ya que se pretende modelar la respuesta del SNA a través del electrocardiograma, esta toma debe ser continua para el tiempo en que se defina, ya que discontinuidades o alteraciones dadas en los tiempos intermedios alteraran el modelo en construcción del sistema.
- Uno de los aspectos a manejar dentro del cálculo de VFC es la presencia de ectopias y su impacto en la construcción del tacograma, de tal forma que al calcular el espectro de este se elevan los valores de cada banda, enmascarando el comportamiento real de las magnitudes en medición. Se encuentran varias técnicas para su tratamiento. La implementada en este trabajo es la de eliminación de ectopias reemplazando las variaciones en tiempos dados por estas, por tiempos promedio de latidos anteriores. Se recomienda implementar algoritmos más elaborados como el IPFM.
- Valores bajos de la relación LF/HF muestran una descompensación del balance del SNA que se ve reflejado en muerte del paciente con un riesgo relativo del 7.25 con un intervalo de confianza entre 2.35 y 22.75. otra relación

es el ancho del complejo QT en la derivación Avf mostrando que para valores menores a 406 ms se presenta más mortalidad con un riesgo relativo de 7.29 y un intervalo de confianza entre 1.77 y 29.94.

- Otras relaciones de importancia se aprecian en cuanto a severidad de la lesión donde se encontraron correspondencias en un rango de valores de $LF/HF \leq 0.65$ y $LF/HF \geq 2$ ya que para estos rangos se presenta un riesgo relativo de 9.54 con un intervalo de confianza entre 1.39 y 65.09 con relación a un puntaje neurológico medido por la escala de NIHSS de 12.
- El algoritmo de *level set* de contornos activos muestra un comportamiento adecuado a la hora de definir acertadamente las tendencias de color y por lo tanto segmentar la lesión cerebral. Considerando que la técnica apropiada es lenta se recomienda implementar una mejora utilizando algoritmos de *narrow band* y realizar la reconstrucción en 3D, para aumentar el nivel de automatismo del sistema desarrollado.
- La reconstrucción 3D a partir de los cortes transaxiales muestra un buen comportamiento para objetos de un tamaño mayor de 1 cm^3 , ideal para medir las lesiones cerebrales producto de un ACV ya que por su naturaleza los volúmenes que se encuentran son de mayor magnitud. La resolución que se requiere para el cálculo del volumen no justifica diferencia en milímetros sino en centímetros por lo que software es óptimo para la aplicación que se precisa
- Se encontró asociación con un volumen mayor a 17 cm^3 de lesión cerebral se tenía un riesgo relativo de 3.28 asociado con una escala neurológica de más de 13 para NIHSS con un intervalo de confianza entre 1.413 y 7.63. Para una lesión que afecta más de tres zonas definidas en la sección anterior se tiene un riesgo relativo de 4.16 con intervalo de confianza de 1.25 a 13.87.
- Se observó que cuando existe bilateralismo por y además colapsa el tejido de forma tal que el software lo detecta en los dos hemisferios en tálamo

la mortalidad es grande tiene un riesgo relativo de 6.6 en un intervalo de confianza entre 2.94 y 14.79.

- Contar con una herramienta de análisis para estudiar comportamientos de la dinámica cardiaca y cuantificar características anatómicas y fisiológicas de lesión cerebral en pacientes con un ACV contribuye a generar un diagnóstico más eficiente y oportuno del estado fisiológico del paciente.

Recomendaciones

El progreso de una Investigación se ve fortalecido por los diferentes saberes que aporta el grado de interdisciplinariedad que se efectúe en cada etapa del estudio, teniendo como base la diversidad de conocimiento individual que maneje el grupo de trabajo, permitiendo comprender y generar nuevo conocimiento.

En particular en la presente investigación se denota el trabajo en conjunto entre disciplinas de medicina e ingeniería de las cuales aportaron conocimientos teóricos sobre fisiología humana para lograr una medición fidedigna de los procesos fisiológicas que en el organismo se producen. A continuación se presentan recomendaciones que surgen de esta interdisciplinariedad.

- La interpretación fisiológica de los latidos cardiacos así como la re polarización de los ventrículos, definen la correcta construcción del tacograma que representara el comportamiento del SNA .Por ende el lector o los lectores deben conocer de forma clara los procesos que son dados por el SNA y no por causas ajenas a este, ya que la eliminación o admisión de eventos particulares serán críticos a la hora de obtener las medidas de VFC.
- Para la construcción de la base de datos apropiada para extraer las medidas objeto de estudio, se encuentran varios aspectos sensibles a tener en cuenta para contar con datos puros que permitirán el desglose correcto

de conclusiones a partir de las mediciones realizadas, como por ejemplo que el SNA no esté alterado de ninguna forma por agente externo, sus variaciones deben ser propias a él, de modo tal que estas sean causa del ACV.

- Dentro de los principales procesos fisiológicos en que se enmarca la medición de la VFC se encuentran: respuestas reflejo debidas a subida de tensión arterial , respiración, cambios humorales entre otros, aspectos que se deben estimar puesto que impactan directamente o indirectamente al fenómeno físico en estudio. Se recomienda la medición de todas Estas variables que alteran la VFC.
- Explorando de una manera más minuciosa el examen tomográfico se podrá conseguir mayor información sobre el daño al SNA causado por el ACV que tendrá implicaciones sobre el pronóstico adecuado de la dinámica cardiaca del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ropper A.H, Brown R.H.** *Cerebrovascular disease, en Ropper A.H, Brown R.H. Adams and Victor Principles of Neurology.* s.l. : McGraw-Hill, 8va edicion.New York, 2005. cap. 34, pag. 660-746..
2. **Guyton Arthur C., Hall Jhon E.** *Tratado de fisiologia medica.* s.l. : Elsevier 11a Edicion Español, 2006. Capítulos:11,12 y 13.
3. **Mikolich J. R, Jacobs W.C, FletcherG .F.** *Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents.* s.l. : JAMA, 1981. 246;12..
4. **Goldstein DS.** *The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracing.* s.l. : Stroke, 1979. 10:253-259..
5. **Bozluolcay M, Ince B, Celik Y, Harmanci H, Ilerigelen B, Pelin Z.** *Electrocardiographic findings and prognosis in ischemic stroke.* s.l. : Neurologic, 2003. 53:4..
6. **Davis Thomas P, Alexander Jay and Lesch Michael.** *Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review.* s.l. : Progress in cardiovascular diseases , 36(3):245-260., 1993.
7. **Kocan, Mary Jo.** *Cardiovascular effects of acute stroke.* . s.l. : Progress in cardiovascular nursing, 1999. 14-61-67..
8. **Cheung Raymond T. F, Hachinski Vladimir.** *The insula and cerebrogenic sudden death Arch Neurol.* s.l. : Neurology, 2000. 57;1685-1688..
9. **Korpelainen Juha T, Sotaniemi Kyosti A,Huikuri Heikki V, Myllyla Vilho V.** *Abnormal heart rate variability as a minifestation of autonomic dysfunction in hemisferic brain infarction. Stroke.* s.l. : 27:2059-2063., 1996.
10. **Tokgözoglu SL, Batur MK, Topuoglu MA, Saribas O, Kes S, Oto A.** *A Effects of stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death.* s.l. : Stroke, 1999. 30:1307-1311..
11. **Dütsch M, Burger M, Dörfler C, Schwab S, and Hilz MJ.** *Cardiac autonomic function in poststroke patients Neurology.* s.l. : Neurology, 2007. 69:2249-2255..
12. **Colivicchi Furio, Bassi Andrea, Santini Massimo , Caltagirone Carlo.** *Prognostic implications of right-sided insular damage cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke.* s.l. : Stroke, 2005. 36:1710-171.

13. **Berger RD, Kasper EK, Baughman KL , Marban E, Calkins H and Tomaselli GF.** *Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy* . s.l. : Circulation, 1997. 96 1557–65..
14. **Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH , Tomaselli GF , Smith JM and Berge RD.** *Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death*. s.l. : Journal of cardiovascular electrophysiology, 1998. 9 899–908..
15. **Kinkel William and Jacobs Lawrence.** *Computerized axial transverse tomography in cerebrovascular disease*. s.l. : Neurology, 1976. 26:924-930..
16. **Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WTC, Tatemichi TK , Hedges S, Tali E , Nguyen H, Mun I, Adams HP , Grimsman K, Marler RN.** *Magnetic Resonance Versus Computed Tomographic Imaging in Acute Stroke*. Phoenix Arizona : Presented at the 17th International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation, and published in abstract form in Stroke 1992;23:142., January 30 to February 1, 1992.
17. **Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP, Tomsick T , Barsan WG, Biller J, Eberle R , Hertzberg V and Walker M.** *Measurement of acute cerebral infarction: Lesion size by computed tomography*. s.l. : Stroke, 1989. 20:871-875..
18. **Malmivuo Jaakko, Plonsey Robert.** *Bioelectromagnetism, Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. New York Oxford : Oxford University Press, 1995.
19. **Montaner J, Alvarez-Sabin J.** *La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español*. Barcelona : Unidad Neurovascular, Hospital Universitario de Vall d'Hebron, 2006.
20. **Martínez JP, Almeida Rute, Olmos Salvador, Rocha Ana Paula and JP Laguna.** *A Wavelet-Based ECG Delineator: Evaluation on Standard Databases*. s.l. : IEEE Transactions On Biomedical Engineering, VOL. 51, NO. 4, APRIL 2004.
21. **Olarte Oscar J .** *Sistema De Reconocimiento Y Diagnostico De Arritmias Cardiacas Aplicado A La Identificación De Taquicardias De Complejos Anchos A Partir Del Electrocardiograma (Msc)*. Bucaramanga : Universidad Industrial de Santander, 2008.
22. **Montero Ricardo A., Sanchez Monica J.** *Construcción De Una Base De Datos De Señales Electrocardiográficas Y Datos Clínicos De Pacientes Con Diagnostico De Diabetes Mellitus, Enfermedad Cerebro-Vascular, Infarto Agudo Del Miocardio Y/O Arritmia Cardíaca; Y Medicion De La Variabilidad De La Frec.* Bucaramanga : Universidad Industrial de Santander, 2008.
23. **Thakor Nitish V., Webster Jhon G. and Tompkins Willis J.** *Estimation of QRS complex power spectra for design of a QRS filter*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Noviembre de 1984. Vols. BME-31, No. 11, págs.. 702-706.
24. **Donoho David L.** *De-noising by soft-thresholding*. Mayo de 1995 : IEEE Transaction on information Theory. Vol. 41, No. 3, págs.. 613-627..

25. **Niño C. Andrés, Olarte Oscar , Sierral Daniel, Duarte Cesar.** *Fundamentacion Teorica de las Wavelets e implementacion de una toolbox básica en un procesador digital de señal.* s.l. : Tesis de grado Universidad industrial de Santander, 2004.
26. **Li Cuiwei, Zheng Chongxun, and Tai Changfeng.** *Detection of ECG characteristic points using Wavelet transforms.* s.l. : IEEE Transaction on Biomedical Engineering, Enero de 1995. Vol. 42. No 1..
27. *Task force of the european society of cardiology and north american society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.* s.l. : Circulation, special report.
28. **Mainardi Luca, Giuseppe Basselli .** *Pole-Tracking Algorithms for the Extraction of Time – variant Heart rate Variability Spectral Parameters.* s.l. : IEEE Transactions On Biomedical Engineering, vol 42 No 3 ., marzo 1995.
29. **Berntson Gary G, Bigger JT, Eckberg Dwain L ,Grossman Paul ,Kaufmann Peter G, Malik Marek, Nagaraja Haikady N, Porges Stephen W., Sau J. Philip, Stone Peter H and Van Der Molen Maurits W.** *Heart rate variability: origins, methods and interpretative caveats.* s.l. : Psychophysiology., 1997. 34, 623-648..
30. **Solem Kristian, Laguna Pablo, and Sörnmo Leif.** *An Efficient Method for Handling Ectopic Beats.* s.l. : IEEE Transactions On Biomedical Engineering, January 2006 13. VOL. 53, No. 1,.
31. **Lippman N., Stein KM, and Lerman BB.** *Comparison of methods for removal of ectopy in measurements of heart rate variability.* s.l. : American journal of physiology, 1994. vol. 267, pp. H411–H418.
32. **Carvalho JLA, Rocha AF, Junqueira LF, Neto JS, Santos I, Nascimento FAO.** *A tool for time-frequency analysis of heart rate variability.* Cancun, mexico : Proceedings of the 25 annual international conference of the IEEE EMBS., September 17-21, 2003.
33. **Palma Gámiz José Luis, Arribas Jiménez Antonio, González Juanatey José Ramón.** *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología.* s.l. : Sociedad Española de Cardiología., Agosto-2000. 53,num8.
34. **Gallo Jaime A, Farbiarz Jorge ,Álvarez Diego L.** *Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.* s.l. : IATREIA, Junio de 1999. Vol 12, No 2.
35. **Malpas Simon C.** *Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls.* s.l. : American journal of physiology, 2002. 282:6-20..
36. **Salgar Julio E., Paez Nancy S.** *Deteccion De Singularidades Y Puntos Caracteristicos De La Senal Electrocardiografica Neonatal Por Medio De La Transformada Wavelet.* Bucaramanga : Tesis Universidad Industrial de Santander, 2006.
37. **Batchvarov Velislav, Camm A John.** *QT dispersion: Clinical applications.* s.l. : Uptodate.

38. **Batchvarov Velislav.** *QT dispersion: Measurement and interpretation.* s.l. : Uptodate.
39. **Saint Beuve C, Badilini F, Maison-Blanche P, Kedra A and Coumel P.** *QT Dispersion: Comparison of Orthogonal, Quasi-orthogonal, and 12-Lead Configurations.* Paris, France : Department of Cardiology, Hôpital Lariboisière, 2006.
40. **Gaita Fiorenzo, Giustetto Carla, Bianchi Francesca, Wolpert Christian, Schimpf Rainer, Riccardi Riccardo, Grossi Stefano, Richiardi Elena, Borggreffe Martin.** *Short QT Syndrome: A Familial Cause of Sudden Death.* s.l. : Circulation, Aug 18, 2003. Vols. 108;965-970; originally published online.
41. **Almeida Rute, Gouveia Sónia, Rocha Ana Paula , Member, IEEE, Pueyo Esther , Martínez JP , and Laguna Pablo, Senior Member, IEEE.** *QT Variability and HRV Interactions in ECG:Quantification and Reliability.* s.l. : IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, JULY 2006. VOL. 53, NO. 7.
42. **Talairach J, Tournoux P.** *Referentially Oriented Cerebral MRI Anatomy. Atlas of Stereotaxic Anatomical Correlations for Gray and White Matter.* s.l. : Stuttgart: GeorgThieme Verlag/Thieme medical Publishers, 1993.
43. **Sethian JA.** *Level Set Methods and Fast Marching Methods Evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and materials science.* Cambridge University Press : s.n., 1996.
44. **Bosch, Enrique.** *SIR GODFREY Newbold hounsfieid y la tomografía computada, su contribucion a la medicina moderna.* . s.l. : Revista Chilena de Radiología., 2004. Vol. 10 Nº 4, ; 183-185.
45. *Iniciación a la imagen digital, Capítulo 2: Profundidad de color.*
<http://www.mailxmail.com/curso-iniciacion-imagen-digital/profundidad-color-1> : s.n.
46. **Valencia-Calderón Carlos, Calderón-Valdiviezo Ana, Muntané-Sánchez Amadeo , Bechich Sirajh, Oliveró-Rigau Rupero, Segura-Cros Cristòbal.** *Descripción y Fundamentos de la Tomografía Computada en el Diagnóstico de la Enfermedad Cerebrovascular.* Barcelona, España : Sociedad Ecuatoriana de Neurología, 2004. Volumen 13, número 1-2.
47. **Carmen M, Lizandra Juan, Monserrat Aranda Carlos, Grau Colomer Vicente.** *Atlas Cerebrales. Contribucion de la informática en su evolución.* Universidad Politécnica de Valencia : s.n., Departamento de sistemas informaticos y comprputacion.
48. **Gambini María Juliana.** *Modelos de Segmentación basados en Regiones y Contornos Activos aplicados a Imágenes de Radar de Apertura Sintética.* Buenos Aires : Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, 2006.
49. **Priego de los Santos JE, Porrás de la Haza Maria Joaquina.** *La Triangulación de delaunay aplicada a los modelos digitales de terreno.* Departamento de Ingeniería Cartográfica, Geodesia y Fotogrametría. Universidad Politecnica de Valencia : s.n.

50. **Garcia Johnny A., Chang V. Gabriel A.** *Herramienta de procesamiento de imagenes medicas de tomografia cerebral para localizacion y analisis de tejido afectado por ataque cerebrovascular que permita su cuantificacion en3D.* s.l. : Universidad industrial de santander. Escuela de ingenieria electrica, electronica y telecomunicaciones. Tesis (pregrado);
51. **Mandeville Peter B.** *Tema 9: El coeficiente de correlación Intraclase (ICC).* Ciencia UANL : s.n., julio-septiembre. VIII, número 003. Universidad Autónoma de Nuevo León Monterrey, México. Pp. 414-416.
52. **Orozco V. Luis Carlos.** *Medición en salud. Diagnóstico y evaluación de resultados, un manual crítico más allá de lo básico.* Bucaramanga : s.n., 2010.
53. **Feinstein R., Kramer Michael S.** *Clinical biostatistics LIV. The Biostatistics of concordance.* s.l. : Clinical Pharmacology, January 1981. 111-123.

ANEXOS

ANEXOS 1 BASE DE DATOS
(Grupo de investigación CEMOS, Escuela de Ingeniería Electrónica)

ANEXOS 2 BIOPAC

El sistema de adquisición (Biopac MP35) consta de cuatro canales de entrada analógica (A1-A4), ocho canales de entrada digital (D1-D8) y doce canales de cálculo (C1-C12). En los canales de entrada analógica se tiene un puerto asignado que se denota con las letras CH y el número del canal respectivo (CH1, CH2, CH3, CH4).

El BIOPAC MP35 utiliza en conjunto un cable multi-derivación BIOPAC SS29L y requiere ser conectado a un computador personal que cuente con el software BIOPAC Student Lab Pro, en el presente estudio se manejo la versión 3.7.

El cable BIOPAC SS29L consta de tres puertos y cinco terminales para electrodos, que se conectan a la pierna izquierda (LL), brazo izquierdo (LA), precordial (C), brazo derecho (RA) y pierna derecha (RL). El primer puerto (CH1) contiene la información de RA, LA, RL;

El segundo puerto (CH2) reúne la información de RA, LL, RL; finalmente el tercer puerto (CHEST) agrupa la información de C y RL. De esta manera CH1 representa la derivación DI , CH2 la derivación DII y CHEST la derivación precordial.

El BIOPAC permite registrar de manera simultánea las seis derivaciones del plano frontal mas una sola derivación del plano horizontal por lo que para la recolección de registro de doce derivaciones es necesario configurar la unidad de adquisición de datos según se describe a continuación.

Establecer el estado del sistema nervioso autónomo (SNA), mediante técnicas no invasivas requiere de métodos que a través de señales fisiológicas, como el electrocardiograma, permita conocer la capacidad de este de cambiar la velocidad latido frente a cambios posturales o humorales. En el presente estudio se implemento, utilizando la transformada Wavelet, una técnica para detectar puntos de inflexión específicos para calcular tiempos que sirven para

determinar variabilidad de la frecuencia cardiaca VFC y la variabilidad del intervalo QT de importancia para establecer la actividad para-simpática y simpática del individuo. Otra medida para conocer el estado de la actividad eléctrica del corazón es la dispersión del QT, la cual se realiza utilizando tres señales electrocardiográficas denominadas cuasi-ortogonales, la derivación DI, Avf y la precordial V2.

ANEXOS 3 COORDENADA TALAIRACH
(Grupo de investigación CEMOS, Escuela de Ingeniería Electrónica)

ANEXOS 4 ZONAS CEREBRALES, SISTEMA LÍMBICO, ÍNSULA
(Grupo de investigación CEMOS, Escuela de Ingeniería Electrónica)